

# **DER VERLAUF DER KOGNITIVEN RESIDUALSYMPTOMATIK BEI DEPRESSIVEN**

Abhandlung  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Philosophischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
Philippe Stöckli

Angenommen im Herbstsemester 2014  
auf Antrag der Promotionskommission:  
Prof. Dr. med. Heinz Böker  
(hauptverantwortliche Betreuungsperson)  
Prof. Dr. Dr. Andreas Maercker

Zürich, Oktober 2014



## **Zusammenfassung / Abstract**

Aus der neuropsychologischen Forschung ist bekannt, dass gut 30% aller remittierter Depressionspatienten weiterhin unter kognitiven Störungen leiden. Die kognitive Residualsymptomatik bei Depressiven ist bisher meist im Querschnitt und anhand von homogenen Stichproben untersucht worden. Die Datenlage zu persistierenden kognitiven Störungen ist daher in Bezug auf den Verlauf und deren Bedeutung für potenzielle Depressionsrezidiva spärlich. Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte klinische Längsschnittsstudie untersuchte Depressionspatienten zu zwei Messzeitpunkten auf psychopathologische und kognitive Variablen, und konnte den Bereich der visuellen Gedächtnisstörungen (Wiedererkennung) als signifikanten Prädiktor für eine depressive Wiedererkrankung identifizieren. Zudem wurden in der heterogenen Stichprobe der Depressionspatienten kognitive Defizite in den Bereichen des visuellen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeitsfunktionen (Daueraufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit) und der Exekutivfunktionen (Ablauforganisation, Planen, Strategiebildung, Aufmerksamkeitsfokuswechsel) von bis zu einer Standardabweichung unterhalb der gesunden Normstichprobe festgestellt. Während die Leistungen der Reaktionsgeschwindigkeit zu beiden Untersuchungszeitpunkten unbeeinträchtigt blieben, normalisierten sich Defizite der Exekutivfunktionen. Die Subgruppe der bei Klinikaustritt remittierten Patienten zeigte im Verlauf deutlich ausgeprägtere Leistungsverbesserungen als die depressiven Patienten. Die kognitiven Leistungen von remittierten Patienten fielen in den Bereichen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses und der Reaktionsgeschwindigkeit signifikant besser aus als diejenigen der depressiven Subgruppe. Die Studie liefert Hinweise dafür, dass es sich bei den untersuchten Aufmerksamkeitsfunktionen und visuell-räumlichen (Arbeits-)Gedächtnisfunktionen um State-abhängige Phänomene handelt, da diese Bereiche einerseits signifikante Korrelationen zum Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik aufwiesen, andererseits sich im Verlauf partiell bis vollständig normalisierten. Die Funktionsbereiche des visuellen Gedächtnisses (Wiedererkennungsleistung) und des Aufmerksamkeitsfokuswechsels (als Teilbereich der Exekutivfunktionen) hingegen wiesen Trait-spezifische Eigenschaften auf. Sie entwickelten sich unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung und blieben über den gesamten Untersuchungsverlauf hin beeinträchtigt, was für eine besondere Vulnerabilität dieser Bereiche spricht und auf eine Dissoziation der kognitiven und depressiven Symptomatik hindeutet.

## 0 Inhaltsverzeichnis

|          |  |    |
|----------|--|----|
|          | Zusammenfassung / Abstract.....  | 3  |
| <b>0</b> | <b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....  | 4  |
| 0.1      | Abbildungsverzeichnis.....   | 7  |
| 0.2      | Tabellenverzeichnis.....   | 8  |
| 0.3      | Abkürzungsverzeichnis .....  | 10 |
| 0.4      | Gegenstand und Aufbau der Arbeit .....   | 11 |
| <b>1</b> | <b>THEORETISCHER HINTERGRUND</b> .....   | 12 |
| 1.1      | Symptomatik und Verlauf der Major Depression.....                                | 12 |
| 1.2      | Kognitive Störungen bei Depressiven.....   | 15 |
| 1.2.1    | Konzepte zu kognitiven Funktionen.....   | 18 |
| 1.2.1.1  | Gedächtnisfunktionen.....  | 18 |
| 1.2.1.2  | Aufmerksamkeitsfunktionen .....  | 21 |
| 1.2.1.3  | Exekutivfunktionen .....   | 23 |
| 1.2.2    | Störungen der Gedächtnisfunktionen bei Depressiven .....                         | 26 |
| 1.2.3    | Störungen der Aufmerksamkeitsfunktionen bei Depressiven .....                    | 30 |
| 1.2.4    | Störungen der Exekutivfunktionen bei Depressiven.....                            | 33 |
| 1.3      | Die kognitive Residualsymptomatik bei Depressiven.....                           | 36 |
| 1.3.1    | Hypothesen zu persistierenden kognitiven Störungen bei Depressiven.....          | 37 |
| 1.3.1.1  | Die Trait-Hypothese .....  | 38 |
| 1.3.1.2  | Die State-Hypothese .....  | 40 |
| 1.3.2    | Erklärungen für die Heterogenität der Forschungsergebnisse .....                 | 42 |
| 1.3.2.1  | Kognitive Störungen als Folge der Depression.....                                | 43 |
| 1.3.2.2  | Neuropathologische Eigenheiten als Vulnerabilitätsfaktoren für Depressionen..... | 44 |
| 1.3.3    | Zusammenfassung der Befunde zur kognitiven Residualsymptomatik .....             | 44 |
| 1.3.4    | Die Bedeutung der kognitiven Residualsymptomatik .....                           | 44 |
| 1.4      | Einflussfaktoren auf kognitive Störungen bei Depressiven .....                   | 46 |
| 1.4.1    | Psychiatrische Diagnose .....  | 46 |
| 1.4.2    | Schweregrad der Depression .....   | 47 |
| 1.4.3    | Krankheitsverlauf.....   | 48 |
| 1.4.4    | Medikation.....  | 50 |
| 1.4.5    | Alter.....   | 52 |
| 1.4.6    | Motivation und negative Feedbackeffekte .....                                    | 53 |
| 1.4.7    | Stimmungskongruente Verzerrung der Informationsverarbeitung .....                | 55 |
| 1.4.8    | Weitere Einflussfaktoren.....  | 56 |
| 1.5      | Neuere Depressionsmodelle zur Erklärung kognitiver Störungen bei Depressiven     | 57 |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 1.5.1    | Neurobiologische Korrelate der Depression .....  | 57  |
| 1.5.1.1  | Morphologische Veränderungen bei Depressiven .....   | 58  |
| 1.5.1.2  | Funktionelle Veränderungen bei Depressiven: Hypofrontalität.....   | 59  |
| 1.5.2    | Das Netzwerkmodell der Depression.....   | 62  |
| <b>2</b> | <b>FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN</b> .....  | 65  |
| <b>3</b> | <b>METHODE</b> .....   | 68  |
| 3.1      | Datenerhebung .....  | 68  |
| 3.2      | Patientenstichprobe.....   | 68  |
| 3.3      | Studiendesign .....  | 68  |
| 3.4      | Operationalisierungen und Instrumente.....   | 69  |
| 3.4.1    | Depressionssymptomatik .....   | 70  |
| 3.4.2    | Angstsymptomatik .....   | 71  |
| 3.4.3    | Hoffnungslosigkeit .....   | 71  |
| 3.4.4    | Symptombelastung / Psychosoziales Funktionsniveau.....   | 72  |
| 3.4.5    | Wiedererkrankungsrisiko .....  | 73  |
| 3.4.6    | Soziale Integration.....   | 73  |
| 3.4.7    | Neuropsychologie: Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery<br>(CANTAB) .....   | 73  |
| 3.5      | Statistische Auswertung .....  | 79  |
| <b>4</b> | <b>ERGEBNISSE</b> .....  | 80  |
| 4.1      | Stichprobenbeschreibung / Deskriptive Statistik .....  | 80  |
| 4.2      | Vorbereitende Analysen .....   | 82  |
| 4.2.1    | Ausreisser .....   | 82  |
| 4.2.2    | Aggregierte Depressions- und Angstvariablen.....   | 82  |
| 4.2.3    | Kontrollvariablen.....   | 83  |
| 4.3      | Querschnittsanalysen.....  | 84  |
| 4.3.1    | Kognitive Funktionen im Querschnitt.....   | 84  |
| 4.3.1.1  | Kognitive Funktionen von remittierten vs. depressiven Patienten im Querschnitt ...   | 86  |
| 4.3.1.2  | Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeitsfunktionen und Exekutivfunktionen von<br>remittierten vs. depressiven Patienten im Querschnitt..... | 90  |
| 4.3.2    | Zusammenhang von Depressions- und Angstsymptomatik mit kognitiven Variablen<br>zu t1 (Querschnitt).....                                  | 95  |
| 4.3.3    | Zusammenhang von Depressions- und Angstsymptomatik mit kognitiven Variablen<br>zu t2 (Querschnitt).....                                  | 96  |
| 4.3.4    | Zusammenhang weiterer Variablen mit kognitiven Defiziten (Querschnitt) .....   | 98  |
| 4.4      | Längsschnittsanalysen .....  | 101 |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 4.4.1    | Verlauf der neuropsychologischen Funktionen im Längsschnitt .....  | 101        |
| 4.4.1.1  | Gedächtnisfunktionen bei Depressionspatienten im Verlauf.....  | 103        |
| 4.4.1.2  | Aufmerksamkeitsfunktionen bei Depressionspatienten im Verlauf .....  | 104        |
| 4.4.1.3  | Exekutivfunktionen bei Depressionspatienten im Verlauf .....   | 105        |
| 4.4.2    | Stabilität der neuropsychologischen Funktionen im Längsschnitt.....  | 106        |
| 4.4.3    | Verlauf der neuropsychologischen Funktionen von remittierten vs. depressiven<br>Patienten .....  | 107        |
| 4.4.4    | Neuropsychologische Defizite als Prädiktoren für den Krankheitsverlauf .....   | 111        |
| 4.4.5    | Neuropsychologische Defizite als Prädiktoren für die Depressions- und<br>Angstsymptomatik .....  | 115        |
| 4.4.6    | Depressions- / Angstsymptomatik als Prädiktoren für eine Wiedererkrankung.....   | 115        |
| 4.4.7    | Weitere psychopathologische Variablen als Prädiktoren für eine Wiedererkrankung<br>und anhaltende kognitive Beeinträchtigungen (Längsschnitt)..... | 116        |
| 4.5      | Zusammenfassung der Ergebnisse .....   | 118        |
| <b>5</b> | <b>DISKUSSION</b> .....  | <b>121</b> |
| 5.1      | Psychopathologische Ergebnisse.....  | 121        |
| 5.2      | Neuropsychologische Ergebnisse .....   | 122        |
| 5.2.1    | Gedächtnisfunktionen.....  | 124        |
| 5.2.2    | Aufmerksamkeitsfunktionen .....  | 127        |
| 5.2.3    | Exekutivfunktionen .....   | 129        |
| 5.3      | Prädiktoren für eine Wiedererkrankung .....  | 131        |
| 5.4      | Therapeutische Implikationen.....  | 134        |
| 5.5      | Methodische Aspekte .....  | 137        |
| 5.6      | Zusammenfassung und Ausblick .....   | 140        |
| <b>6</b> | <b>LITERATUR</b> .....   | <b>143</b> |
| <b>7</b> | <b>ANHANG</b> .....  | <b>171</b> |
| 7.1      | Leitfaden für Patienteninterviews.....   | 171        |
| 7.2      | Instruktionen für die neuropsychologische Testung mit CANTAB .....   | 173        |
| 7.3      | Lebenslauf.....  | 174        |

## 0.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.1 Vereinfachtes Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley (1974)  
Quelle: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Baddeleys\\_Modell.gif](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Baddeleys_Modell.gif)
- Abbildung 1.2 Laterale und mediale Gehirnansicht mit Brodman Arealen.  
Quelle: Yang & Raine (2009, S. 17), unverändert
- Abbildung 1.3 Depressionsmodell nach Mayberg et al. (1997, 2003).  
Quelle: Grimm (2007, S. 41), unverändert
- Abbildung 3.1 Screenshot einer Paired Associates Learning (PAL)-Aufgabe
- Abbildung 3.2 Screenshot einer Intra-/Extra dimensional Set Shift (IED)-Aufgabe
- Abbildung 3.3 Screenshot einer Pattern Recognition Memory (PRM)-Aufgabe
- Abbildung 3.4 Screenshot einer Rapid Visual Information Processing (RVP)-Aufgabe
- Abbildung 3.5 Screenshot einer Spatial Working Memory (SWM)-Aufgabe
- Abbildung 4.1 Kognitive Leistungen der untersuchten Gesamtstichprobe zu t1
- Abbildung 4.2 Kognitive Leistungen der untersuchten Gesamtstichprobe zu t2
- Abbildung 4.3 Kognitive Leistungen von depressiven und remittierten Patienten zu t1
- Abbildung 4.4 Kognitive Leistungen von depressiven und remittierten Patienten zu t2
- Abbildung 4.5 Gedächtnisfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t1
- Abbildung 4.6 Gedächtnisfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t2
- Abbildung 4.7 Aufmerksamkeitsfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t1
- Abbildung 4.8 Aufmerksamkeitsfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t2
- Abbildung 4.9 Exekutivfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t1
- Abbildung 4.10 Exekutivfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t2
- Abbildung 4.11 Kognitive Leistungen der untersuchten Gesamtstichprobe im Verlauf
- Abbildung 4.12 Gedächtnisfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf
- Abbildung 4.13 Aufmerksamkeitsfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf
- Abbildung 4.14 Exekutivfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf
- Abbildung 4.15 Verlauf der kognitiven Leistungen (Mittelwertsdifferenzen t2-t1) von depressiven und remittierten Patienten

## 0.2 Tabellenverzeichnis

|              |  |
|--------------|--|
| Tabelle 1.1  | Taxonomie von Aufmerksamkeitsdimensionen mit zugeordneten Paradigmen sowie funktionalen Netzwerken<br>Quelle: Hartje & Poeck (2006, S. 155), unverändert |
| Tabelle 1.2  | Kognitive Funktionsbereiche und häufig verwendete Testverfahren<br>Quelle: Dittmann (2008, S. 26), unverändert   |
| Tabelle 3.1  | Übersicht über die eingesetzten Instrumente  |
| Tabelle 3.2  | Übersicht über die verwendeten neuropsychologischen Testverfahren und die untersuchten Funktionsbereiche   |
| Tabelle 3.3  | Verwendete CANTAB Variablen und deren kognitive Funktionsbereiche  |
| Tabelle 4.1  | Deskriptive Statistik der Patientenstichprobe  |
| Tabelle 4.2  | Überblick über Längsschnitts-Fragestellungen, untersuchte Variablen und Kontrollvariablen  |
| Tabelle 4.3  | Neuropsychologische Variablen bei t1   |
| Tabelle 4.4  | Neuropsychologische Variablen bei t2   |
| Tabelle 4.5  | Mittelwertsvergleich der neuropsychologischen Variablen von remittierten vs. depressiven Patienten zu t1.  |
| Tabelle 4.6  | Mittelwertsvergleich der neuropsychologischen Variablen von remittierten vs. depressiven Patienten zu t2.  |
| Tabelle 4.7  | Querschnittskorrelationen der Depressions- und Angstsymptomatik mit kognitiven Variablen zu t1.  |
| Tabelle 4.8  | Querschnittskorrelationen der Depressions- und Angstsymptomatik mit kognitiven Variablen zu t2.  |
| Tabelle 4.9  | Querschnittskorrelationen weiterer Variablen mit kognitiven Defiziten zu t1.   |
| Tabelle 4.10 | Querschnittskorrelationen weiterer Variablen mit kognitiven Defiziten zu t2.   |
| Tabelle 4.11 | Neuropsychologische Variablen im Verlauf   |
| Tabelle 4.12 | Korrelationen der kognitiven Funktionsbereichen im Längsschnitt  |
| Tabelle 4.13 | Korrelationen der Depressions- und Angstsymptomatik zu t1 mit den kognitiven Funktionen zu t2  |
| Tabelle 4.14 | Kognitive Leistungen von depressiven und remittierten Patienten im Verlauf   |
| Tabelle 4.15 | Mittelwertsdifferenzen remittierter Depressionspatienten im Längsschnitt   |
| Tabelle 4.16 | Mittelwertsdifferenzen nicht-remittierter Depressionspatienten im Längsschnitt   |
| Tabelle 4.17 | Korrelationen zwischen neuropsychologischen Funktionen zu t1 und dem Wiedererkrankungsrisiko   |



|              |  |
|--------------|--|
| Tabelle 4.18 | Hierarchische Regression des Wiedererkrankungsrisikos auf weitere Einflussvariablen  |
| Tabelle 4.19 | Korrelationen von neuropsychologischen Funktionen zu t1 mit dem Wiedererkrankungsrisiko in Abhängigkeit der Remission zu t1                            |
| Tabelle 4.20 | Korrelationen der Depressionssymptomatik zu t1 mit der Wiedererkrankungsrate   |
| Tabelle 4.21 | Korrelationen der Angstsymptomatik zu t1 mit der Wiedererkrankungsrate   |
| Tabelle 4.22 | Korrelationen der Hoffnungslosigkeit zu t1 mit der Wiedererkrankungsrate   |
| Tabelle 4.23 | Korrelationen der allgemeinen psychischen Symptombelastung und des psychosozialen Funktionsniveaus von Depressiven zu t1 mit der Wiedererkrankungsrate |
| Tabelle 4.24 | Übersicht der Längsschnitts-Untersuchungsergebnisse  |
| Tabelle 4.25 | Übersicht der Querschnitts-Untersuchungsergebnisse   |
| Tabelle 5.1  | Zusammenfassung der neuropsychologischen Ergebnisse nach kognitiven Funktionsbereichen   |

### 0.3 Abkürzungsverzeichnis

|             |  |
|-------------|--|
| ACC         | Anteriores Cingulum                                    |
| AV          | Abhängige Variable                                     |
| BA          | Brodmann Areal   |
| BAI         | Becks Angstinventar                                    |
| BDI         | Beck Depressionsinventar                               |
| BHS         | Becks Hoffnungslosigkeitsskala                         |
| CANTAB      | Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery |
| DLPFC       | Dorsolateraler präfrontaler Kortex                     |
| DMPFC       | Dorsomedialer präfrontaler Kortex                      |
| DSM-IV      | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  |
| fMRI / fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie                 |
| GAF         | Globale Erfassung des Funktionsniveaus                 |
| HamA        | Hamilton Angstinventar                                 |
| HamD        | Hamilton Depressionsskala                              |
| ICD-10      | International Classification of Diseases               |
| IED         | Intra-/extra-dimensional set shift (Subtest CANTAB)    |
| M           | Mittelwert   |
| MDD         | Major Depressive Disorder                              |
| OFC         | Orbitofrontaler Kortex                                 |
| PAL         | Paired Associates Learning (Subtest CANTAB)            |
| PRM         | Pattern Recognition Memory (Subtest CANTAB)            |
| PET         | Positronen Emissions Tomographie                       |
| PFC         | Präfrontalkortex                                       |
| RVP         | Rapid Visual Information Processing (Subtest CANTAB)   |
| SCL         | Symptom Checkliste                                     |
| SD          | Standardabweichung                                     |
| SWM         | Spatial Working Memory (Subtest CANTAB)                |
| t1, t2      | Messzeitpunkte t1, t2                                  |
| UV          | Unabhängige Variable                                   |
| VLPFC       | Ventrolateraler Präfrontalkortex                       |
| VMPFC       | Ventromedialer Präfrontalkortex                        |

## **0.4 Gegenstand und Aufbau der Arbeit**

In der vorliegenden Studie werden depressive Patienten, die vorgängig eine stationäre Therapie in der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich absolviert haben, bei Klinikaustritt und 1.8 Jahre danach auf kognitive Störungen und psychopathologische Kennwerte untersucht. Die kognitive Symptomatik wird mittels einer neuropsychologischen, computerbasierten Testbatterie erhoben, während die Depressions- und Angstsymptomatik sowie Hoffnungslosigkeit, generelles Funktionsniveau und Symptombelastung anhand von Selbst- und Fremdratings-Instrumenten erhoben werden. Kognitive Störungen können trotz Remission der affektiven Symptomatik fortauern und den Verlauf der depressiven Erkrankung beeinflussen. Die vorliegende Arbeit untersucht einerseits den Krankheitsverlauf in Abhängigkeit der kognitiven Symptomatik und andererseits den Verlauf der kognitiven Beeinträchtigungen in Abhängigkeit der Psychopathologie. Dabei interessiert insbesondere, welche kognitiven Funktionsbereiche von remittierten MDD Patienten eine depressive Wiedererkrankung voraussagen können.

In Kapitel 1 werden – ausgehend von der Beschreibung allgemeiner Depressionssymptome – drei neuropsychologische Funktionsbereiche (Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeitsfunktionen und Exekutivfunktionen) und deren Störungen bei depressiven Patienten dargestellt. Besonderes Interesse gilt dabei der kognitiven Residualsymptomatik depressiver Patienten. Neben neuropsychologischen werden auch neurobiologische Befunde aus bildgebenden und kombinierten Verfahren skizziert und mit neueren integrativen Depressionsmodellen in Verbindung gesetzt.

In Kapitel 2 und 3 werden die Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit sowie die dazu benutzten Methoden der neuropsychologischen Diagnostik und der psychopathologischen Untersuchung umschrieben.

In den Kapiteln 4 und 5 werden die Ergebnisse dargestellt und diskutiert.

# 1 THEORETISCHER HINTERGRUND

## 1.1 Symptomatik und Verlauf einer Major Depression

Die Major Depression oder depressive Störung ist diagnostisch den affektiven Störungen zugeordnet und ist charakterisiert durch niedergedrückte Stimmung, Freudlosigkeit, Antriebschwäche und Interessenverlust (DSM IV, 1994). Daneben können Symptome wie Schlafstörungen, Appetitverlust, Libidoverlust, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle, negatives Denken, Suizidgedanken oder -handlungen, innere Unruhe, verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit auftreten. Depressionen werden laut Schätzungen der WHO bis zum Jahr 2030 die erste Stelle auf der Liste der Krankheiten mit der höchsten Anzahl verlorener Lebensjahre belegen, vor den kardiovaskulären Erkrankungen (DALY, WHO, 2008). Die WHO schätzt, dass jährlich rund 120 Millionen Menschen an Depressionen leiden, wobei nur rund 25% von ihnen eine entsprechende Behandlung erhalten. Die Lebenszeitprävalenz wird auf 10-25% geschätzt, wobei das Erkrankungsrisiko bei Frauen doppelt so gross ist wie bei Männern. Das Suizidrisiko von schwer depressiven Patienten liegt bei zirka 15%, wobei jeder zweite Depressive im Krankheitsverlauf mindestens einen Suizidversuch (Kompetenznetz Depression, 2006).

Die auf Emil Kraepelin zurückgehende Nosologie verstand die Depression zunächst als eine Krankheit, deren Symptome bei gutem Verlauf vollständig remittierten. Heute geht man davon aus, dass nur 12% der Betroffenen im Langzeitverlauf eine dauerhafte und stabile Remission erreichen (Brodaty et al., 2001). Die Wiedererkrankungsrate nach der ersten Episode liegt in den zwei darauffolgenden Jahren bei 50%, wobei die Anzahl früherer Episoden als Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit weiterer Episoden (Angst, 1999; Böker & Grimm, 2012; Mueller et al., 1999; Solomon et al., 1997) und für die abnehmende Wirksamkeit antidepressiver Medikation gilt (Kaymaz et al., 2008). Es ist klar, dass der Verlauf einer Depression von deren Behandlung abhängt. So gehören Früherkennung, medikamentöse und psychotherapeutische Behandlung zu den Faktoren, die den Krankheitsverlauf massgeblich beeinflussen können. Auf diesem Hintergrund ist die intensive Forschungstätigkeit der letzten Jahrzehnte auf dem Gebiet der Depression verständlich. Ziel dabei ist es, funktionelle und strukturelle Krankheitsaspekte zu einem behandlungsrelevanten Modell zu integrieren und damit Fortschritte in der Depressionstherapie zu erreichen. Das heterogene Krankheitsbild der Depression ergibt sich aus der unterschiedlichen Gewichtung und Konstellation der Symptomgruppen. Diese ebenfalls nicht einheitlich gebildeten Symptomgruppen lassen Rückschlüsse auf Pathogenese, Verlauf, Therapie und Prognose zu (Böker & Grimm, 2012).

ICD-10-Forschungskriterien einer depressiven Episode:

Die Forschungskriterien der ICD-10 (Dilling et al. 1994) verlangen für die Diagnose einer depressiven Episode eine Zeitspanne von mindestens zwei Wochen, in denen mindestens zwei (für eine schwere Depression drei) der *drei Leitsymptome* vorliegen müssen:

1. depressive Stimmung, in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmass, die meiste Zeit des Tages, fast jeden Tag, im Wesentlichen unbeeinflusst von den Umständen und mindestens 2 Wochen anhaltend
2. Interessen- oder Freudenverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren
3. verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit

Eines oder mehrere der folgenden *Zusatz-Symptomen*, wobei die Gesamtzahl der Symptome je nach Schweregrad mindestens 4 - 8 beträgt (siehe unten)

1. Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühles
2. unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle
3. Wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid; suizidales Verhalten
4. Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit
5. psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv)
6. Schlafstörungen jeder Art bestimmen
7. Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung.

Die *Bestimmung des Schweregrades* einer depressiven Episode in leichte, mittelgradige und schwere orientiert sich an der Anzahl der zu erfüllenden Symptome.

- Leichte Depression: 2 der Leitsymptome, Gesamtzahl mindestens 4
- Mittelgradige Depression: 2 der Leitsymptome, Gesamtzahl mindestens 6
- Schwere Depression: 3 der Leitsymptome, Gesamtzahl mindestens 8

Zusätzlich kann ein somatisches Syndrom diagnostiziert werden, falls mindestens vier der folgenden Symptome vorliegen:

1. deutlicher Interessenverlust
2. mangelnde emotionale Schwingungsfähigkeit
3. Früherwachen, 2 Stunden oder mehr, vor der üblichen Zeit
4. Morgentief
5. objektivierter Befund einer ausgeprägten psychomotorischen Agitiertheit / Hemmung

6. deutlicher Appetitverlust
7. Gewichtsverlust (5% oder mehr im vergangenen Monat)
8. deutlicher Libidoverlust

Eine Kodierung des somatischen Syndroms wird in den diagnostischen Leitlinien der ICD-10 nicht ausdrücklich verlangt, da angenommen wird, dass das somatische Syndrom bei der Mehrzahl schwerer Depressionen ohnehin bereits vorliegt.

Eine depressive Episode muss definitionsgemäss mit einem klinisch bedeutsamem Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder sonstigen wichtigen Funktionsbereichen einhergehen. Als Ausschlusskriterien gelten reine Trauerreaktionen (d.h. nicht länger als 2 Monate nach Ereignis anhaltend) sowie substanzinduzierte, organisch bedingt auftretende oder schizophrenietypische Symptome. Im Folgenden werden die wichtigsten Symptombereiche der Depression kurz erläutert (angelehnt an Hautzinger & de Jong-Meyer, 1994; Hell, 2013).

*Konzentrations- und Denkstörungen.* Die kognitiven Beeinträchtigungen bilden den Fokus der vorliegenden Arbeit und werden im Kapitel 1.2 genauer beschrieben. Bei Vorliegen von kognitiven Störungen wird das Denken als „einförmig, unproduktiv und immer um dieselben Gedanken kreisend beschrieben (eigene Wertlosigkeit, pessimistische Zukunftssicht etc.)“ (Majer, 2003, S. 2). Die Konzentrations- und Merkfähigkeit kann bis hin zur Arbeitsunfähigkeit eingeschränkt sein. Bei schweren Depressionen können auch inhaltliche Denkstörungen oder Wahnhinhalte aus dem Spektrum psychotischer Symptome auftauchen. Dabei wird zwischen synthymen (Schuld-, Verarmungswahn, etc.) und parathymen Wahnhinhalten (Verfolgungs-, Beziehungswahn, etc.) unterschieden.

*Suizidalität.* Viele Depressive denken im Laufe ihrer Erkrankung oft an den Tod, machen explizite Pläne für den eigenen Suizid oder begehen Suizidversuche. Dabei werden sie oft durch die krankheitsbedingte Trägheit oder durch nahestehende Personen von einem konkreten Suizid abgehalten.

*Psychomotorik und Antrieb.* Typisch für die Depression ist eine psychomotorische Verlangsamung, vor allem in den Morgenstunden, bis hin zur körperlichen Blockade, dem depressiven Stupor. Daneben wird auch eine innere Unruhe beschrieben, die sogenannte agitierte Depression.

*Vegetativ-somatische Symptome.* Ständige Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Einschlaf- und/oder Durchschlafstörungen (oft das erste Symptom einer beginnenden depressiven Episode), gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, Obstipation, Menstruationsstörungen, Libido- und Potenzverlust sind Beispiele für die somatische Manifestation der Depression. Verschleiern die körperlichen Symptome die depressive Symptomatik, spricht man von einer larvierten De-

pression. Stark ausgeprägte Appetitveränderungen können zu einem erheblichem Gewichtsverlust bzw. einer Gewichtszunahme führen. Unter Störungen zirkadianer und biologischer Rhythmen versteht man einerseits Tagesschwankungen, oft mit dem typischen Morgentief, und andererseits einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus, der sich durch Einschlaf- und Durchschlafstörungen, Früherwachen mit oder ohne Wiedereinschlafen und durch verkürzte Schlafdauer manifestieren kann.

Depressive Episoden beginnen meist - vor allem bei einer Ersterkrankung – im Zusammenhang mit einem belastenden Lebensereignis und dauern oft mehrere Monate. Die Prognose einer depressiven Episode ist grundsätzlich günstig. Bei einer Depression, die über zwei Jahre andauert, wird bei leichter Ausprägung von einer Dysthymie gesprochen. Bis zu 15 % aller Depressionen verlaufen chronisch. In der Regel beginnt und endet eine depressive Episode schleichend. Bei episodisch wiederkehrenden depressiven Episoden spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung. Mehr als 50% aller Menschen, die eine depressive Episode erleiden, machen in ihrem Leben mehrere Episoden durch. Treten im depressiven Krankheitsverlauf neben depressiven Episoden auch manische oder hypomanische Episoden auf, wird von einer bipolaren affektiven Störung (DSM-IV: Bipolar I, resp. Bipolar II) gesprochen.

Eine depressive Episode wird ab dem Zeitpunkt als beendet betrachtet, da die erwähnten Kriterien für die Dauer von mindestens zwei Monaten nicht mehr vollständig erfüllt werden. Bei 20-30% der Betroffenen bleibt eine depressive Restsymptomatik über Monate und Jahre bestehen (Bothwell & Scott, 1997; Grimm, 2007). Es wird vermutet, dass Patienten mit depressiver Restsymptomatik verglichen mit vollremittierten Patienten eine grössere Anzahl depressiver Symptome („sub threshold“), mehr Probleme mit langfristiger sozialer Anpassung und eine um den Faktor 3-5 erhöhte Wiedererkrankungsrate haben (Judd et al., 1998; Kennedy et al., 2004). Die persistierenden kognitiven Symptome werden in Kapitel 1.3 näher beschrieben.

## **1.2 Kognitive Störungen bei Depressiven**

Es gilt als gesichert, dass eine depressive Episode eine Vielzahl von kognitiven Beeinträchtigungen nach sich zieht (Elliott, 2002). Purcell et al. (1997) beobachteten neuropsychologische Defizite bei 50% der untersuchten depressiv Erkrankten. Die Defizite können bereits bei oder vor der Ersterkrankung auftreten (Burt et al., 1995; Lee et al., 2012; Mannie et al., 2009). Über Häufigkeit, Art und Ausmass dieser kognitiven Störungen besteht jedoch Uneinigkeit. Es wird vermutet, dass 20-70% aller Depressiven an kognitiven Defiziten leiden (Abas et al., 1990; Iverson et al. 2010; Massman et al., 1992). Die Unterschiedlichkeit der Untersuchungen zu kognitiven Störungen bei Depressiven und die damit verbundene methodologische Heteroge-

nität erschweren ein umfassendes Verständnis der kognitiven Symptomatik bei Depressiven. Weitere Punkte, welche die Vergleichbarkeit von Studien behindern, sind Aspekte der Reliabilität wie der Einsatz von unterschiedlichen neuropsychologischen Testverfahren oder Uneinheitlichkeit bezüglich der Interrater-Reliabilität. Daneben unterscheiden sich die Studiendesigns in grossem Mass bzgl. der Kontrolle von Moderatorvariablen. Diese spielen eine entscheidende Rolle bei der Erforschung der Unterschiede bzgl. Häufigkeit, Art und Ausmass von kognitiven Defiziten. So können die psychiatrische Diagnose (inkl. Komorbidität), der Schweregrad der Depression, Krankheitsverlauf, Art und Dosierung der Medikation, psychologische Faktoren wie Motivation und Verarbeitung von Misserfolg sowie Alter und Geschlecht das Outcome in der Forschung beeinflussen. Die Bedeutung der Moderatorvariablen wird in Kapitel 1.4 eingehend behandelt.

Die beobachteten kognitiven Funktionen und deren Störungen bei Depressiven werden in drei – sich stark überschneidende – Hauptbereiche unterteilt. Die vorliegende Arbeit orientiert sich im Folgenden an dieser Einteilung.

*Gedächtnisfunktionen* (Airaksinen et al., 2004; Austin et al., 2001; Burt et al., 1995; Cohen et al., 1982; Golinkoff & Sweeney, 1989; MacQueen et al., 2002)

- Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses (Elliott, 1996; Grant et al., 2001; Moffoot et al., 1994; Portella et al., 2003; Richards & Ruff, 1989; Tham et al., 1997)
- Arbeitsgedächtnis (Abas et al., 1990; Beats et al., 1996; Brown et al., 1994; Deijen et al., 1993; Elliott et al., 1996; Harvey et al., 2004; Hasher & Zacks, 1979;)
- Neugedächtnis (Austin et al., 1992; Beats et al., 1996; Bhalla et al., 2005; Bornstein et al., 1991; Brebion et al., 1997; Brown et al., 1994; Butters et al., 2004; de Groot et al., 1996; Elliott et al., 1996; Porter et al., 2003; Smith et al., 1994; van Gorp et al., 1999)
- visuell-räumliches Gedächtnis (Abas et al., 1990; Austin et al., 1999; Beats et al., 1996; Brodaty et al., 2001; Elliott et al., 1996; Murphy et al., 2003; Porter et al., 2003; Sheline et al., 2006)
- verbales Gedächtnis (Biringer et al., 2007; Brand et al., 1992; Brown et al., 1994; Burt et al., 2000; Deijen et al., 1993; Gainotti et al., 1994; Moffoot et al., 1994; Neu et al., 2005)

*Aufmerksamkeitsfunktionen* (Weiland-Fielder et al., 2004; Porter et al., 2003)

- motorische Reaktionsgeschwindigkeit (Deijen et al., 1993; Den Hartog et al., 2003; Gualtieri et al., 2006; Hammar, 2003; Iverson et al., 2010; Sobin & Sackeim, 1997)



- kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit (Austin et al., 1999, 1992; Brodaty et al., 2001; Butters et al., 2004; Cataldo et al., 2005; Gualtieri et al., 2006; Reppermund et al., 2007; Sheline et al., 2006; Sobin & Sackeim, 1997; Tsourtos et al., 2002)
- Daueraufmerksamkeit (Austin et al., 1999; Brodaty et al., 2001; Cornblatt et al., 1989; Erickson et al., 2005; Porter et al., 2003; Weinberg et al., 1993)
- selektive Aufmerksamkeit (Gualtieri et al., 2006; Purcell et al., 1997; Thomas et al., 1997)

*Exekutivfunktionen* (Baudic et al., 2004; Beats et al., 1996; Gualtieri et al., 2006; Merriam et al., 1999; Nebes et al., 2003; Purcell et al., 1997; Reppermund et al., 2007; Rogers et al., 1998, 2004a)

- Inhibition (Boone et al., 1995; Channon, 1996; Elliott et al., 1996; Jones et al., 1988; Kertzman et al., 2010; Lemelin et al., 1996; MacQueen et al., 2000; Marshall et al., 1997; Martin et al., 1991; Merriam et al., 1999; Norris et al., 1995; Trichard et al., 1995; Otto et al., 1994; Purcell et al., 1997; Westheide et al., 2007)
- Ablauforganisation, Planen (Dalglish et al., 2004; Dunn, 2002; Rogers et al., 2004a, 1998; Weiland-Fiedler et al., 2004)
- Wechsel der Aufmerksamkeit („shifting“) und kognitive Flexibilität („cognitive flexibility“) (Austin et al., 1999; Brodaty et al., 2001; Clark et al., 2005b; Channon, 1996; Degl'Innocenti et al., 1998; Grant et al., 2001; Harvey et al., 2004; Iverson et al., 2010; Miyake & Shaw, 1999; Moffoot et al., 1994; Murphy et al., 2003; Pizzagalli et al., 2006)
- Problemlösen (Merriam et al., 1999; Sweeney et al., 1998)
- Anpassung („updating“) und Überwachung („monitoring“) (Harvey et al., 2004; Miyake & Shaw, 1999)

Mögliche Folgen kognitiver Beeinträchtigungen können die Limitierung sozialer und beruflicher Kapazitäten (Austin et al., 1999), eine schlechtere soziale Prognose oder ein unbefriedigendes Ansprechen auf Antidepressiva (Kampf-Scherf et al., 2004) sein. Ferner soll das Ausmass der kognitiven Defizite mit dem Schweregrad der Depression (Albus et al., 1996; Austin et al., 1999; Grant et al., 2001; Goodwin, 1997; Landro et al., 2001; Taylor et al., 2002), mit melancholischen Charaktereigenschaften (Austin et al., 1999), Alter (Beats et al., 1996; Grant et al., 2001; Nelson et al., 1998; Sweeney et al., 2000) und den Leistungen in Intelligenztests (Stordal et al., 2005) korrelieren. Diese Befunde konnten aber nicht durchgängig repliziert

werden (Kyte et al., 2005). Eine Meta-Analyse von McDermott & Ebmeier (2009) über den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der kognitiven Funktion ergab signifikante Korrelationen zum Schweregrad einer depressiven Episode in Bereichen des episodischen Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen und der Verarbeitungsgeschwindigkeit, nicht aber zum semantischen oder visuell-räumlichen Gedächtnis.

Die am intensivsten diskutierte und weiterhin ungeklärte Frage in der Forschung der kognitiven Störungen bei Depressiven ist, ob kognitive Störungen ausschliesslich in Abhängigkeit der depressiven Symptomatik auftreten oder ein überdauerndes Merkmal für Menschen mit einer erhöhten Erkrankungsvulnerabilität darstellen. Eine detaillierte Diskussion der State- und Trait-Hypothese ist in Kapitel 1.3.1 zu finden.

Die Bestrebungen der jüngsten Forschung zielen darauf ab, das kognitive Beschwerdebild bei Depressiven in seiner Struktur und Funktionalität anhand von neurobiologischen Beobachtungen zu verstehen. Es wird von einer Entsprechung beeinträchtigter kognitiver Funktionen und dysfunktionalen Gehirnregionen ausgegangen (Clark et al., 2009; Elliott et al. 1998; Lorenzetti et al., 2009).

Nachfolgend werden einige Kernkonzepte der kognitiven Bereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen dargestellt. Dabei sei darauf hingewiesen, dass eine Abgrenzung der verschiedenen kognitiven Bereiche konzeptuell und experimentell nicht eindeutig zu ziehen ist und die Überschneidungen der einzelnen Teilbereiche beträchtlich sind.

## **1.2.1 Konzepte zu kognitiven Funktionen**

### **1.2.1.1 Gedächtnisfunktionen**

Die Multidimensionalität des Konstruktes Gedächtnis kann anhand der drei Dimensionen 'Gedächtnisprozess', 'Zeit' und 'Inhalt' überschaubar gemacht werden. Zur Dimension 'Gedächtnisprozesse' gehören die Informationsaufnahme, die Einspeicherung (Enkodierung), die Konsolidierung, die Ablagerung sowie der Abruf von Informationen (Markowitsch, 2000). Die Dimension 'Zeit' unterteilt das Gedächtnis in (1) Ultrakurzzeitgedächtnis oder sensorisches Register, mit einer Erinnerungsspanne im Millisekundenbereich, (2) Kurzzeitgedächtnis oder Arbeitsgedächtnis, mit einer Speicherdauer von Sekunden bis Minuten, und in (3) Langzeitgedächtnis, mit einer theoretisch unbegrenzten Dauer der Speicherung. Treffen Neuinformationen ein, gelangen sie zunächst ins Ultrakurzzeitgedächtnis, dann ins Kurzzeitgedächtnis, und – wenn sie als ausreichend wichtig interpretiert werden – ins Langzeitgedächtnis. Dieses gliedert sich in deklaratives und prozedurales Gedächtnis, wobei ersteres explizit gelernte Informationen beinhaltet, während das prozedurale Gedächtnis implizite Lerninhalte speichert (z.B. Bewegungsabläufe). Die gespeicherten deklarativen 'Inhalte' können semantischer oder epi-

sodischer Natur sein. Semantisches Wissen kann gleichgesetzt werden mit dem bewussten „Weltwissen“ einer Person. Episodische Gedächtnisinhalte bestehen aus autobiografischen Erlebnissen, Geschichten und Erinnerungen.

Das Langzeitgedächtnis ist ein Speicherplatz mit enormer Kapazität. Markowitsch (2003) schlägt eine Einteilung in folgende fünf Komponenten vor, welche hierarchisch organisiert sind:

- *prozedurales Gedächtnis*: speichert motorische Abläufe und Routinehandlungen
- *Primingsystem*: unbewusste Wahrnehmung und Speicherung von Gedächtnisinhalten mit Einfluss auf die Wiedererkennungseistung
- *perzeptuelles Gedächtnis*: speichert Gedächtnisinhalte, die bewusstes Erkennen von Objekten, Geräuschen oder Personen ermöglichen, ohne eine semantische Zuordnung
- *semantisches Gedächtnis*: speichert das allgemeine Weltwissen kontextfrei
- *episodisches Gedächtnis*: speichert persönliche Erlebnisse

Das Konzept des *Arbeitsgedächtnis* als aktive Steuerungsinstanz des Kurzzeitgedächtnisses geht auf Atkinson & Shiffrin (1968, 1971) und Baddeley & Hitch (1974) zurück. Dabei übernimmt das Arbeitsgedächtnis Aufgaben der Verwaltung, Speicherung und Manipulation von Informationen – alles Funktionen, die für komplexe kognitive Prozesse wie Sprachverständnis, Lernen oder logisches Denken zuständig sind. Das Arbeitsgedächtnis bildet damit den Knotenpunkt zwischen Gedächtnis und anderen höheren kognitiven Prozessen. Es wird aus diesem Grund als wichtige Komponente der Allgemeinintelligenz betrachtet.

Die Entwicklung dieses dynamischen Modells des Arbeitsgedächtnisses geht auf das Zweispeichermodell von Atkinson & Shiffrin (1968) zurück. Die Autoren führten den Begriff der sensorischen Register ein, einer Reihe von parallel arbeitenden Modulen, die Umgebungsinformationen sensuspezifisch aufnehmen und ins Kurzzeitgedächtnis („working memory“) weiterleiten. Dieses bildet aufgrund seiner stark beschränkten Kapazität den Flaschenhals des Systems. Der neuartige Gedanke des Modells von Atkinson & Shiffrin (1968) bestand darin, dass das Arbeitsgedächtnis neben Speicherung von Informationen auch eine Kontrollfunktion übernehme, beispielsweise die Selektion der Informationen, die ins Kurzzeitgedächtnis gelangen sollen. Ausgehend von diesem Modell schlugen Baddeley & Hitch (1974) ein modifiziertes Modell zum Arbeitsgedächtnis vor (Abbildung 1.1). Dieses besteht aus drei informationsspezifischen Modulen und der „Zentralen Exekutive“, einem modalitätsunspezifischen und in seiner Kapazität begrenzten Aufmerksamkeitssystem, dessen Funktion vornehmlich in der Kontrolle und Koordination der anderen Subsysteme des Arbeitsgedächtnisses liegt.

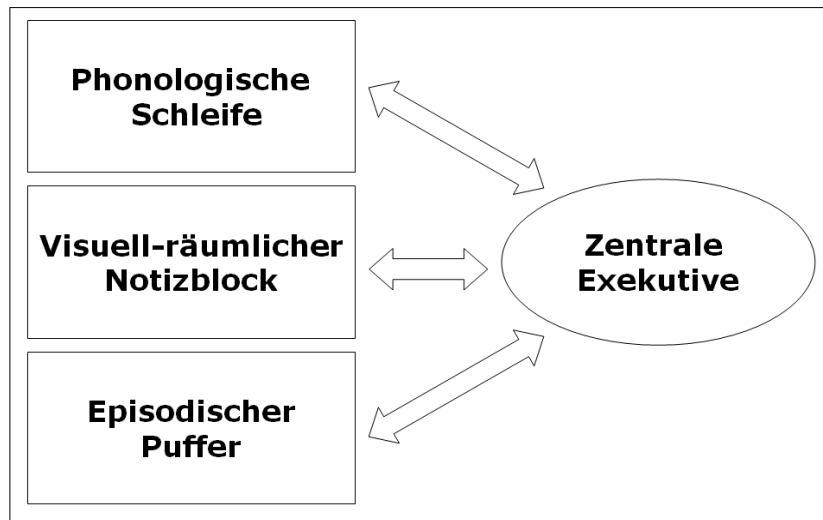


Abbildung 1.1. Vereinfachtes Arbeitsgedächtnissmodell nach Baddeley (1974)

Die drei Module bestehen aus einem visuell-räumlichen Notizblock („visuospatial sketchpad“) zur kurzfristigen Speicherung von visuell-räumlichen Eindrücken, einer phonologischen Schleife („phonological loop“) zur kurzfristigen Speicherung von verbalen Informationen – auch verbales Arbeitsgedächtnis genannt – und einem episodischen Puffer („episodic buffer“) (Baddeley, 2000). Dieses letztere Speichersystem integriert Informationen aus den untergeordneten Systemen und dem Langzeitgedächtnis, unabhängig von deren Modalität. Der räumlich-visuelle Notizblock verarbeitet Informationen zur räumlich-geografischen Orientierung bzw. zur Objekterkennung, während die phonologische Schleife für Sprachfunktionen zuständig ist. Im Modell von Baddeley (2000) ist die zentrale Exekutive zum einen zuständig für Koordination und Planung von Arbeitsvorgängen, inklusive Priorisierung von untergeordneten Aufgaben, die für eine Zielerreichung notwendig sind. Zum anderen überwacht und steuert sie Aufmerksamkeitsprozesse wie Fokussierung und Inhibition der Aufmerksamkeit oder Wechsel der Aufmerksamkeit, beispielsweise bei der Prozessplanung komplexer Aufgaben. Die zentrale Exekutive ist als Konzept angelehnt an das SAS-Modell von Norman & Shallice (1986), die ein „Supervisory Attentional System“, also ein übergeordnetes Aufmerksamkeitssystem mit Kontrollfunktion vorschlagen. Baddeley (2000) weist darauf hin, dass Exekutivfunktionen nach neueren Erkenntnissen wohl nicht einem einzelnen neuronalen System zugeordnet werden können, sondern vielmehr durch verschiedene Netzwerke repräsentiert werden, die typischerweise mit einer erhöhten Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalkortex und des anterioren Cingulum einhergehen (Smith & Jonides, 1999).

Die jüngsten Erkenntnisse zur Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses stammen aus PET- (Positronen Emissionstomographie) und fMRI- (funktioneller Kernspintomographie) Untersuchungen von gesunden Probanden. Dabei werden Veränderungen der Hirnaktivität (fMRI) bzw. des zerebralen Blutflusses (PET) während Gedächtnisaufgaben aufgezeichnet und anhand eines Subtraktionsparadigmas berechnet. Auf diese Weise gelang es, das räumliche Arbeitsgedächtnis in der rechten Hemisphäre, und das verbale und objektbezogene Arbeitsgedächtnis in der linken temporoparietalen Region (Brodmann Areal 40) zu lokalisieren (Bad-

deley, 2003; Smith & Jonides, 1999). Smith & Jonides (1999) konnten auch verschiedene Module identifizieren, beispielsweise eines für die reine Speicherung, das in posterioren, parietalen Arealen anzusiedeln ist sowie eine aktivere Komponente zur Aufrechterhaltung von Informationen, welche eher anterior lokalisiert ist.

### 1.2.1.2 Aufmerksamkeitsfunktionen

Das Konzept der Aufmerksamkeit bildet keine einheitliche Funktion. Vielmehr setzt es sich aus mehreren Aufmerksamkeitsfunktionen zusammen. In zahlreichen experimentellen Studien konnten vier Teilbereiche abgesteckt werden, die von den führenden Forschern akzeptiert werden:

- Aufmerksamkeitsaktivierung („alertness“)
- Daueraufmerksamkeit („sustained attention“, Vigilanz)
- Selektive Aufmerksamkeit („selective attention“)
- Geteilte Aufmerksamkeit („divided attention“)

Die Bereiche Aufmerksamkeitsaktivierung, Daueraufmerksamkeit und Vigilanz können unter der Dimension Intensität zusammengefasst werden, da sie sich in einer quantitativ beobachtbaren Veränderung der Aufmerksamkeitsintensität unterscheiden. Die Bereiche der selektiven Aufmerksamkeit, der geteilten Aufmerksamkeit und der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit bzw. des Aufmerksamkeitswechsel (in dieser Arbeit den Exekutivfunktionen zugewiesen) las-

| Dimension           | Bereich   | Paradigma  | Funktionales Netzwerk   |
|---------------------|---|--|---|
| <b>Intensität</b>   | Aufmerksamkeitsaktivierung („alertness“):<br>• intrinsisch<br>• tonisch<br>• phasisch | einfache visuelle oder auditive Reaktionsaufgaben<br>• ohne Warnreiz (Aktivierungsniveau)<br>• mit Warnreiz (phasische Aktivierung)  | • Hirnstammanteil der Formatio reticularis, v. a. noradrenerge Kerngebiete<br>• dorsolateraler präfrontaler und inferiorer parietaler Kortex der rechten Hemisphäre<br>• intralaminare und retikuläre Thalamuskern<br>• anteriorer Anteil des Cinguli |
|                     | Daueraufmerksamkeit   | • lang andauernde einfache Signalentdeckungsaufgaben<br>• hoher Anteil relevanter Stimuli  |   |
|                     | Vigilanz  | • lang dauernde monotone Signalentdeckungsaufgaben<br>• niedriger Anteil relevanter Stimuli  |   |
| <b>Selektivität</b> | selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit   | • Wahl-Reaktions-Aufgaben<br>• Aufgaben mit Störreizen zur Distraction   | • inferiorer frontaler Kortex, v. a. der linken Hemisphäre (Inhibition?)<br>• frontothalamische Verbindungen zum Nucleus reticularis des Thalamus<br>• anteriores Cingulum (?)  |
|                     | visuell-räumliche selektive Aufmerksamkeit, Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus          | • Aufgaben, die den Wechsel der Aufmerksamkeit von einem räumlichen Fokus zum nächsten verlangen   | • inferiorer Parietalkortex („disengage“)<br>• Colliculi superiores („shift“)<br>• posterior-lateraler Thalamus, v. a. Pulvinar („engage“)  |
|                     | geteilte Aufmerksamkeit   | • Aufgaben, die eine Verteilung der Aufmerksamkeit auf mehrere „Informationskanäle“ erfordern (z. B. „dual-task“-Aufgaben)<br>• Aufgaben zur Erfassung der „kognitiven Flexibilität“ | • präfrontaler Kortex (bilateral)<br>• vordere Abschnitte des Cingulums   |

Tabelle 1.1. Taxonomie von Aufmerksamkeitsdimensionen und zugeordneten Paradigmen sowie funktionalen Netzwerken (Hartje & Poeck, 2006, S. 155)

sen sich der Dimension ‚Selektivität‘ zuordnen. Die kognitive Leistung dieser Dimension besteht in der Auswahl von Informationsinhalten bzw. im Wechseln der Aufmerksamkeitsinhalte. Tabelle 1.1 stellt eine Übersicht über verschiedene Aufmerksamkeitsdimensionen, die dabei verwendeten Paradigmata und die involvierten funktionalen Netzwerke dar.

*Aufmerksamkeitsaktivierung* (‘alertness’) bezeichnet den Zustand der allgemeinen Wachheit einer Person. Dabei werden eine tonische und eine phasische Aktivierung unterschieden. Die tonische Aktivierung entspricht dem allgemeinen Grad der Wachheit und unterliegt zirkadianen Schwankungen einer Person. Die phasische Aktivierung bezeichnet die Fähigkeit, das tonische Aktivierungsniveau auf einen internen oder externen Reiz hin kurzfristig zu steigern (Mieg, 2006). Zur Messung der Alertness werden einfache visuelle oder auditive Reaktionsaufgaben verwendet (z.B.: RVP aus CANTAB, Trail Making Test). Dabei wird neben Anzahl Treffer, Fehler oder verpasster Reize auch die Reaktionsgeschwindigkeit als Mass herangezogen (z.B. Tempo bei Lesebedingungen im Stroop Test). Diese setzt sich zusammen aus kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit und motorischer Reaktionsgeschwindigkeit.

*Daueraufmerksamkeit und Vigilanz* bezeichnen beide die längerfristige Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit. Von Daueraufmerksamkeit wird dann gesprochen, wenn dabei eine hohe Reizfrequenz vorliegt, von Vigilanz bei tiefer Reizfrequenz. Vigilanz beschreibt also die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit in einer monotonen Situation über längere Zeit aufrecht zu erhalten (oft über Stunden).

*Selektive Aufmerksamkeit* umschreibt die Fähigkeit, auf relevante Reize zu fokussieren und diese aus einer Menge irrelevanter Reize herauszufiltern. Dies gelingt nur, wenn gleichzeitig die irrelevanten Reize zurückgedrängt bzw. die Reaktionen auf dieselben gehemmt werden. Die reine Inhibitionsleistung ist unter den Exekutivfunktionen in Kapitel 1.2.1.3 aufgeführt. Die konzeptuelle Ähnlichkeit zu exekutiven Funktionen ist bei diesem Bereich ausgeprägt. So ordnen Smith & Jonides (1999) die selektive Aufmerksamkeit den Exekutivfunktionen zu, u.a. aufgrund der dabei aktivierten präfrontalen und subkortikalen Regionen (Cingulum). Selektive Aufmerksamkeit wird mittels Durchstreichaufgaben (z.B. d2, FAIR), Wahl-Reaktionsaufgaben (z.B. Go/Nogo aus TAP) oder Stroop Test (Farbe-Wort-Interferenztest) getestet (Böker & Grimm, 2012; Sturm, 2009). Eine Schwierigkeit bei der Messung der selektiven Aufmerksamkeit liegt in der häufigen Konfundierung mit psychomotorischer Geschwindigkeit.

*Geteilte Aufmerksamkeit* bezeichnet salopp gesagt die Fähigkeit zum Multitasking, also zur gleichzeitigen Wahrnehmung und Überwachung mehrerer Informationsquellen bei ständiger Bereithaltung einer Handlungsbereitschaft. Einflussfaktoren auf die geteilte Aufmerksamkeitsleistung sind u.a. die Anzahl paralleler und serieller Informationen sowie der Grad der Prozessautomatisierung (Sturm, 2006). Eine typische Aufgabe zur Messung der geteilten Aufmerksamkeit ist der Trail-Making-Test.

Die Unterscheidung zwischen bewusster und unbewusster Aufmerksamkeit bzw. kontrollierter („effortful“) und automatisierter („automatic“) Aufmerksamkeit dient einigen Modellen als Kriterium für die gleichzeitige Verarbeitung mehrerer Informationen (Hasher & Zacks, 1979; Schneider et al., 1977). Kontrollierte, bewusste Aufmerksamkeitsprozesse benötigen mehr kognitive Ressourcen und verlangen damit auch ein höheres Mass an Anstrengung als automatisierte. Grundlage für die bewusste Kontrolle der Aufmerksamkeit ist die zentralnervöse Aktivierung (Mieg, 2006). Die unbewusste, automatisierte Informationsverarbeitung hingegen verläuft schneller und effizienter und erlaubt auch ein paralleles Verarbeiten anderer Informationsquellen. Ein Beispiel dafür ist ein geübter Autofahrer, der gleichzeitig Musik hört und sich mit dem Beifahrer unterhält. Norman & Shallice (1986) haben in ihrem *‘supervisory attentional system’* (SAS) eine hierarchische Struktur der Verarbeitungsfunktionen vorgeschlagen, auf die hier nicht weiter eingegangen werden kann.

In der neuropsychologischen Diagnostik wird Störungen von Aufmerksamkeitsprozessen insofern eine zentrale Bedeutung zugesprochen, als dass sie nachgeschaltete kognitive Prozesse negativ beeinflussen können (von Cramon et al., 1993). In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, ob Gedächtnisstörungen von Depressiven Sekundärfolgen einer primären Aufmerksamkeitsstörung sein könnten (Beblo et al., 2004).

### 1.2.1.3 Exekutivfunktionen

Exekutive Funktionen bezeichnen eine Sammlung von höheren kognitiven Funktionen, die zu einer zielgerichteten Umsetzung einer Handlung notwendig sind (Goebel, 2007). Es handelt sich dabei um komplexe, bewusste, nicht-automatisierte Prozesse, deren Ausführung ein weitgefächertes neuronales Netzwerk in Anspruch nimmt. Eine weitere Definition umschreibt Exekutivfunktionen als jene kognitiven Prozesse, welche die Aktivität der „Zentralen Exekutive“ (Baddeley, 1974, 2000, 2003) bzw. des „Supervisory Attentional Systems“ (Norman & Shallice, 1986) erfordern, also meist übergeordnete Kontrollprozesse. Mesulam (2002) versteht unter Exekutivfunktionen jenen Aspekt der Kognition, der ein funktionelles Abweichen vom Standardmodus (default mode) eines automatisierten Verhaltens beinhaltet. Folgende Komponenten der Exekutivfunktionen können unterschieden werden (gestützt auf Matthes-Cramon, 2000; Norman & Shallice, 1986; Smith & Jonides, 1999):

- *Inhibition*, d.h. Unterdrückung irrelevanter Inhalte und Inhibition
- *Ablauforganisation* („task management“), d.h. die Erarbeitung einer Reihenfolge von Teilhandlungen bei komplexen Handlungen
- *Planen* („planning“), d.h. die Bestimmung von Teilzielen, deren Erreichen zu einem definierten Gesamtziel führen sollen

- *Anpassung* („updating“) und *Überwachung* („monitoring“) der Inhalte des Arbeitsgedächtnisses unter Abstimmung auf ein Gesamtziel
- *Wechsel der Aufmerksamkeit* („shifting“) oder *Kognitive Flexibilität* („cognitive flexibility“)
- *Kodierung* („coding“), d.h. informationsbehaftete Abspeicherung von Repräsentationen im Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis nach Zeit und Ort ihres Auftretens

Nach Schnider (2004) können diese Prozesse gegliedert werden in (1) Handlungsplanung, d.h. metakognitive Aspekte wie die Ablauforganisation, das Planen oder das „monitoring“, in (2) Antrieb, d.h. Initiierung der Handlungsabläufe, in (3) Aufmerksamkeit, d.h. Fokussierung und Inhibition und in (4) Flexibilität, d.h. Aufmerksamkeitswechsel und kognitive Flexibilität. Bereiche wie Inhibition, Daueraufmerksamkeit oder selektive Aufmerksamkeit werden kontrovers diskutiert in Bezug auf deren Zugehörigkeit zu Aufmerksamkeitsprozessen. Zusätzlich zu den erwähnten exekutiven Komponenten werden in der Literatur Bereiche wie das Arbeitsgedächtnis, das Problemlösen, die Wortflüssigkeit („verbal fluency“) oder die vorbereitende Aufmerksamkeit („preparatory attention“) zu den Exekutivfunktionen gezählt (Lezak, 1995; Norman & Shallice 1986).

Grafman (2002) hat folgende Zuordnung und Lokalisation der exekutiven Teilprozesse zu Bereichen des präfrontalen Kortex vorgenommen:

- *Orbitofrontaler Kortex*: soziale Fertigkeiten, Inhibition dominanter Reaktionen sowie Motivation und Belohnung
- *Anteriores Cingulum*: Ausrichtung der Aufmerksamkeit, vorausschauendes Planen
- *Dorsolateraler präfrontaler Kortex*: „rehearsal“ im Kurzzeitgedächtnis, schlussfolgern des Denken („reasoning“) und thematisches Verständnis
- *Anteriorer präfrontaler Kortex*: adaptives Planen

Das Messen von Exekutivfunktionen erfolgt üblicherweise entweder per Ratingskala oder neuropsychologischen Tests. Computergestützte Testverfahren wie die „Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery“ (CANTAB) (Beats et al., 1996; Clark et al., 2005; Herrera-Guzmán et al., 2010; Weiland-Fiedler et al., 2004) oder die „Central Nervous System (CNS) Vital Signs computerized assessment battery“ (Iverson et al. 2011) kommen ebenfalls zum Einsatz. Studiendesigns zu exekutiven Funktionen basieren meist auf einem der drei Paradigmata: Die meisten Studien werden anhand von neuropsychologischen Tests oder Neuro-Imaging-Methoden (PET, fMRI) durchgeführt. Erstere haben den Nachteil, nur indirekte Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden neuropsychologische Störungen zu erlauben, nämlich indem kognitive Funktionen ausgewertet werden. Mit Neuro-Imaging Studien können zwar anatomische Besonderheiten beobachtet werden. Sie bieten jedoch nicht die Möglichkeit, einen eindeutigen Zusammenhang zu kognitiven Funktionen nachzuweisen. Ein drittes Para-



digma besteht aus der Kombination beider Methoden. Tabelle 1.2 zeigt, welche Testverfahren für welche kognitiven Funktionsbereiche eingesetzt werden (Dittmann, 2008, S. 26).

| <b>Kognitiver Funktionsbereich</b>  | <b>Häufig verwendete Testverfahren</b>   |
|---|--|
| <b>Globale Intelligenz</b>  | Wechsler Adult Intelligence Test (Wechsler 1955)<br>Wechsler Adult Intelligence Test –Revised (Wechsler 1981)<br>National Adult Reading Test (Nelson 1982)   |
| <b>Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungs-geschwindigkeit</b>   | Continuous Performance Test (Beck et al. 1956)<br>Block Spanne (Wechsler 1955; Wechsler 1981)<br>Simultaneous Matching to Sample (CANTAB; Robbins et al. 1994)<br>Span of Apprehension (Asarnow et al. 1991)<br>Zahlenspanne (Wechsler 1955; Wechsler 1981)<br>Zahlensymboltest (Wechsler 1955; Wechsler 1981)<br>Go/ No Go Paradigmen<br>Trail Making Test A (Reitan 1958)<br>Rapid Visual Information Processing (CANTAB; Robbins et al. 1994) |
| <b>Verbales Lernen und Gedächtnis</b>   | California Verbal Learning Test (Delis et al. 1987)<br>Auditory Verbal Learning Test, (Rey 1958)<br>Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey 1958)<br>Verbale Subtests der Wechsler Memory Scale (Wechsler 1945)<br>Verbale Subtests der Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler 1987)   |
| <b>Non-verbales Gedächtnis</b>  | Rey Osterrieth Figur (Rey 1941; Osterrieth 1944)<br>Delayed Matching to Sample (CANTAB; Robbins et al. 1994)<br>Figurale Subtests der Wechsler Memory Scale (Wechsler 1945)<br>Figurale Subtests der Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler 1987)<br>Pattern & Spatial Recognition Task (CANTAB; Elias et al. 2006)   |
| <b>Visuelle Konstruktion und Spatale Fähigkeiten</b>  | Rey Osterrieth Figur (Rey 1941; Osterrieth 1944)<br>Brixton Spatial Anticipation Test (Burgess & Shallice 1996)  |
| <b>Exekutive Funktionen</b><br><b>Inhibition</b><br><br><b>Kognitive Flexibilität</b><br><br><br><br><b>Planen und Problemlösen</b> | Stroop Test (Stroop 1935)<br>Hayling Sentence Completion Test (Burgess & Shallice 1997)<br>Wisconsin Card Sorting Test (Heaton 1981)<br>Trail Making Test B (Reitan 1958)<br>Wortflüssigkeit (lexikalisch & kategorial; Spreen & Strauss 1998)<br>COWAS (Spreen & Strauss 1998)<br>Intra/Extradimensional Setshifting Task (CANTAB; Robbins et al. 1994)<br>Tower of London (Shallice 1982)<br>Stockings of Cambridge (Robbins et al. 1994)      |

Tabelle 1.2. Kognitive Funktionsbereiche und häufig verwendete Testverfahren (nach Dittmann, 2008, S. 26)

### 1.2.2 Störungen der Gedächtnisfunktionen bei Depressiven

Die Befundlage zu gestörten Gedächtnisfunktionen Depressiver deutet darauf hin, dass depressive Patienten eher unter Gedächtnisproblemen leiden als Gesunde (Bornstein et al., 1991; Golinkoff & Sweeney, 1989; Ilsley et al., 1995). Es ist jedoch unklar, weshalb dies nicht auf alle Depressiven zutrifft. Im Folgenden werden Befunde zu gestörten Gedächtnisfunktionen bei Depressiven nach den Teilbereichen Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Neuge-dächtnis, episodisches Gedächtnis, visuell-räumliches und verbales Gedächtnis dargestellt.

*Die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses* wird üblicherweise anhand von Merkspannentests ermittelt. Beeinträchtigungen im verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis werden bei depressiv Erkrankten relativ selten berichtet (Elliott, 1996; Richards & Ruff, 1989). Eine Meta-Analyse von Veiel (1997) fasste die untersuchten Studien so zusammen, dass sich die Leistungen von Gesunden und unipolaren Depressiven vergleichbaren Alters in Merkspannentests nicht wesentlich unterscheiden. In einer Studie zur visuell-räumlichen Merkspanne ergaben sich bei 50% der Patienten mit einer MDD Diagnose Leistungseinbussen (Tham et al., 1997). Im Vergleich dazu zeigten bipolare und manische Patienten höhere Leistungsdefizite. Die Leistungen bei Zahlenspannentests scheinen signifikant von der Tageszeit abhängig zu sein (Moffoot et al. 1994). So erzielten unipolar Depressive mit somatischem Syndrom morgens signifikant schlechtere Ergebnisse als Gesunde, während sich die Leistungen abends nicht voneinander unterscheiden. Das Alter scheint bei Depressiven keinen Einfluss auf die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses zu haben (Grant et al., 2001; Portella et al., 2003). So konnten bei jungen MDD Patienten weder Leistungseinbussen bei den Merkspannenaufgaben noch im räumlichen Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden (Grant et al., 2001). Portella und Kollegen (2003) fanden bei einer Stichprobe von depressiven Geriatriepatienten (Durchschnittsalter 72 Jahre) unbeeinträchtigte Leistungen in Zahlenspannentests, vorwärts und rückwärts.

*Störungen des Arbeitsgedächtnisses* konnten bei Depressiven häufig nachgewiesen werden (Beats et al., 1996; Elliott et al., 1996). So beobachteten Harvey et al. (2004) bei depressiv Erkrankten gegenüber Gesunden schlechtere Resultate in einer ‚n-back-Aufgabe‘. Anhand der ‚n-back-Aufgabe‘ wird die Verarbeitungsleistung beim ‚updating‘-Prozess ermittelt, indem der Proband entscheidet, ob ein Buchstabe einem anderen (vorher präsentierten) ähnlich ist. ‚Updating‘-Prozesse werden z.T. zu den Exekutivfunktionen gezählt (Harvey et al., 2004), da sie ressourcenaufwendige Prozesse beschreiben, bei denen das Arbeitsgedächtnis neue Informationen in bereits gespeicherte Inhalte integrieren muss. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass schlechtere Leistungen der Depressiven in der ‚n-back-Aufgabe‘ mit der Depressivitätsschwere (operationalisiert durch die Anzahl der Hospitalisationen) und einem ungünstigeren Verlauf der Krankheit korrelierten. Purcell et al. (1997) hingegen konnten keinen Einfluss von Alter und Schweregrad auf die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses finden. Das

nonverbale Kurzzeit- und das Arbeitsgedächtnis scheinen bei der Depression beeinträchtigt zu sein (Elliott et al. 1996). Dazu wurde eine ‚matching-to-sample‘-Aufgabe benutzt, bei welcher die Patienten ein bestimmtes visuelles Muster aus einer Vielzahl von präsentierten Mustern identifizieren mussten. Die Aufgabe testet Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsleistungen unter zwei Bedingungen. In der simultanen Bedingung wird der gesuchte Stimulus simultan zur Auswahl an Stimuli gezeigt, während bei der verzögerten Bedingung die Reihe der Muster erst nach Entfernung des gesuchten Musters gezeigt wird. Das Ergebnis, dass Depressive in beiden Bedingungen Leistungseinbussen verzeichneten, interpretierten die Autoren so, dass die Gedächtnisdefizite nicht einzig und allein durch Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsstörungen erklärt werden können (Elliott et al., 1996). Vielmehr gingen sie von arbeitsgedächtnisspezifischen Defiziten bei Depressiven aus. Eine mögliche Erklärung für die Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses ist die Annahme von gestörten ‚effortful processes‘ bei Depressiven. Die Autoren vermuten, dass bei Depressiven insbesondere jene Prozesse beeinträchtigt sind, welche mit Anstrengung verbunden sind und somit das Arbeitsgedächtnis in stärkerem Masse belasten (Hasher & Zacks, 1979). Als Gegenpol zu den ‚effortful processes‘ nahmen sie automatisch ablaufende Gedächtnisprozesse (‚automatic processes in memory‘) an. Unter den letzteren verstanden sie jene Gedächtnisabläufe, welche eine geringe Verarbeitungs- und Aufmerksamkeitskapazität erfordern. Abas et al. (1990) postulierten bei Depressiven gestörte ‚effortful processes‘, da diese – verglichen mit Gesunden – in der verzögerten Bedingung einer ‚matching-to-sample‘-Aufgabe eine verlängerte Reaktionszeit aufwiesen, in Abhängigkeit des erforderlichen Ausmasses an kognitiven Verarbeitungsressourcen. Das heisst, dass bei Depressiven insbesondere jene kognitiven Funktionen gestört sind, die ein hohes Ausmass an kognitiven Ressourcen verlangen, also beispielsweise Prozesse des Arbeitsgedächtnisses oder der Exekutivfunktionen. Zu ähnlichen Befunden kamen Deijen et al. (1993), die Depressive komplexe Aufgaben lösen liessen. Depressive Patienten verzeichneten bei diesen Aufgaben, die ein hohes Ausmass an kognitiven Ressourcen beanspruchten, schlechtere Testleistungen als Gesunde. Die Autoren schrieben dieses Ergebnis allerdings nicht einzig der vermindert verfügbaren Verarbeitungskapazität des Arbeitsgedächtnisses zu, da diese Leistungseinbussen der Depressiven offenbar nur im Zusammenhang mit positiv gefärbten Wörtern auftraten. Die emotionale Färbung des Lerninhaltes habe ebenfalls einen Einfluss auf die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses bei Depressiven, so die Autoren Deijen et al. (1993). Brown et al. (1994) untersuchten das *Arbeitsgedächtnis* depressiv Erkrankter auf seine Interferenzanfälligkeit anhand der sogenannten „Brown-Peterson-Aufgabe“. Dabei sollten sich die Patienten sinnlose 3-stellige Konsonantenkombinationen merken. Nach der Präsentation erfolgte eine kurze mathematische Distraktionsaufgabe, worauf die Patienten die ursprüngliche Konsonantenkombination reproduzieren sollten.

Depressive offenbaren Defizite im Arbeitsgedächtnis, wobei dementiell bedingte kognitive Beeinträchtigungen kontrolliert wurden.

*Das Neugedächtnis* und das episodische Gedächtnis scheinen bei Depressiven am häufigsten von Beeinträchtigungen betroffen zu sein (Austin et al., 1992; Beats et al., 1996; Bornstein et al. 1991; Brebion et al., 1997; Butters et al., 2004; de Groot et al. 1996; Porter et al., 2003; Smith et al., 1994; van Gorp et al. 1999). Diese Befunde bestätigt auch eine Meta-Analyse von Zakzanis et al. (1998), die zum Schluss kommt, dass das episodische deklarative Gedächtnis bei Depressiven die am stärksten beeinträchtigte neuropsychologische Funktion ist. Insbesondere bei älteren Depressiven konnten Abas et al. (1990) Defizite bei der Wiedererkennung und bei einer visuell-räumlichen Lernaufgabe im Vergleich mit gesunden Probanden feststellen. Die Störungen des räumlichen Gedächtnisses bei älteren Depressiven konnten von Beats et al. (1996) in einer Studie mit geriatrischen Depressionspatienten bestätigt werden. Das räumliche Gedächtnis scheint bei Depressiven auch im Zusammenhang mit verbalen Gedächtnisinhalten gestört zu sein (Bhalla et al., 2005; Brown et al., 1994; Elliott et al., 1996). Zudem wiesen Cataldo et al. (2005) darauf hin, dass der Schweregrad der Depression keinen Zusammenhang mit Defiziten des semantischen Gedächtnisses aufwies, wohl aber mit Defiziten in Exekutivfunktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Im Widerspruch dazu fanden Naismith und Kollegen (2003) eine Korrelation der Depressionsschwere mit Defiziten in Exekutivfunktionen und semantischem Gedächtnis.

*Das visuell-räumliche Gedächtnis* und damit die visuell-räumliche Lern- und Merkfähigkeit ist bei MDD Patienten beeinträchtigt, was in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden konnte (Abas et al., 1990; Elliott et al., 1996; Murphy et al., 2003; Porter et al., 2003; Sheline et al., 2006). Geriatrische Depressionspatienten zeigten im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe von vergleichbarem Alter Defizite bei einer visuell-räumlichen Lernaufgabe (Abas et al., 1990; Beats et al., 1996). Die Befundlage bei jüngeren Depressionspatienten ergibt ein heterogenes Bild. So konnten Grant et al. (2001) für eine Stichprobe jüngerer Depressiver keine Leistungseinbußen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses nachweisen, während Porter und sein Forschungsteam (2003) bei einer ähnlichen Stichprobe Defizite des visuell-räumlichen Gedächtnisses beobachteten. Diese wurden anhand von assoziativen Lernaufgaben und Wiedererkennungsaufgaben untersucht und verglichen mit einer gesunden alters- und bildungsgleichen Kontrollgruppe. Allerdings fanden sich in einem verbalen Gedächtnistest, bei dem Inhalte akustisch vermittelt wurden („Auditory Verbal Learning Test“), keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Porter et al., 2003). Die Autoren interpretierten das erstaunliche Ergebnis zumindest zu einem Teil als Medikamenteneffekt, der möglicherweise auf spezielle Antidepressiva zurückzuführen sei. Murphy et al. (2003) konnten bei MDD Patienten zumindest relative Defizite des räumlichen Arbeitsgedächtnisses nachweisen, jedoch

nur bei der höchsten Schwierigkeitsstufe des verwendeten Gedächtnistests. In einer jüngeren Meta-Analyse kamen McDermott & Ebmeier (2009) zum Schluss, dass der Schweregrad der Depression nicht mit dem visuell-räumlichen Gedächtnis korrelierte.

*Das verbale Gedächtnis.* Neuropsychologische Studien zur verbalen Lern- und Merkfähigkeit depressiv Erkrankter zeichnen ein heterogenes Bild. Eine Studie von Moffoot et al. (1994) konnte den Einfluss der Tageszeit auf die verbale Gedächtnisleistung von melancholischen Depressionspatienten anhand des „Auditory Verbal Learning Test“ nachweisen. Patienten mit einer melancholischen Depression leiden typischerweise unter einem Morgentief, was mit den Befunden einer verminderten Gedächtnisleistung morgens übereinstimmt. Wurde derselbe Test abends durchgeführt, unterschieden sich die Testergebnisse der beiden Gruppen nicht. Eine Vielzahl an Untersuchungen weist darauf hin, dass die verzögerte Wiedergabe- bzw. Wiedererkennungslleistung bei Patienten mit einer MDD Diagnose ebenfalls beeinträchtigt sind (Brand et al., 1992; Brown et al., 1994; Deijen et al., 1993; Gainotti et al., 1994). Dabei verzeichnete die Depressionsgruppe zudem eine signifikant höhere Vergessensrate und einen geringeren Lernzuwachs, gemessen über die aufeinanderfolgenden Lerndurchgänge. Konträr dazu sprechen andere Forschungsteams Depressiven im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen Leistungseinbussen im verbalen Gedächtnis ab oder nur in geringem Masse zu (Porter et al., 2003; Sweeney et al., 2000). Eine Untersuchung zu Gedächtnisleistungen von jüngeren und älteren bipolaren Patienten und unipolar depressiven Patienten (vier Patientengruppen) ergab keine Auffälligkeiten der Gruppe der unipolar depressiv Erkrankten, unabhängig von deren Alter. Hingegen wiesen ältere Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung eine deutlich verminderte Leistung bei der Reproduktion einer Wortliste nach dem zweiten Durchgang auf (Burt et al., 2000). Befunde zur Entwicklung der Beeinträchtigungen des verbalen Gedächtnisses in Remission sind heterogen. Während Neu et al. (2005) bei remittierten Depressiven signifikante Leistungseinbussen in der Wortflüssigkeit (‘verbal fluency’) und im Rey Auditory Lerntest nachweisen konnten, beobachteten Biringier et al. (2007) die Erholung von verbalen Gedächtnisfunktionen bei MDD Patienten in Remission auf das Niveau von Gesunden.

#### *Neuronale Korrelate von Gedächtnisfunktionen*

Anhand von bildgebenden und kombinierten Verfahren konnten neuronale Korrelate von Prozessen des Arbeitsgedächtnisses nachgewiesen werden. So gingen beeinträchtigte Gedächtnisfunktionen mit Veränderungen im Hippokampus einher (Campbell et al., 2006; Videbech et al., 2002; Mayberg et al., 2000; Kennedy et al., 2001). Dabei wurde eine Volumenverminderung des Hippokampus bei MDD Patienten mit einer einzelnen depressiven Episode (Frodl et al., 2002) sowie bei stationären Patienten mit einer rezidivierenden Depression (Li et al., 2010;

Nifosi et al., 2010; Sheline et al., 1999; Sheline et al., 1996) festgestellt. Zudem kamen mehrere Meta-Analysen übereinstimmend zum Schluss, dass das Hippokampus-Volumen mit zunehmender Anzahl depressiver Episoden abnimmt (Campbell et al., 2004; Videbech & Ravnkilde, 2004). Es wird vermutet, dass das anteriore Cingulum in Gedächtnisprozesse eingebunden ist. So zeigte das anteriore Cingulum von MDD Patienten bei der Durchführung von Gedächtnisaufgaben eine geringere Aktivierung verglichen mit gesunden Personen (Bremner et al., 2004). Im Zusammenhang mit dem Arbeitsgedächtnis wird vermutet, dass der dorsolaterale Präfrontalkortex die Repräsentation von Gedächtnisinhalten übernimmt (Goldmann-Rakic, 1987). Bei Depressiven konnte vielfach eine Aktivierungsminderung im DLPFC festgestellt werden (Brody et al., 2001; Canli et al., 2004; Lawrence et al., 2004; Surguladze et al., 2005), die mit Arbeitsgedächtnisdefiziten in Zusammenhang stehen könnte (Fossati et al., 2002) und sich in der Remission normalisiert (Kennedy et al. 2001).

### **1.2.3 Störungen der Aufmerksamkeitsfunktionen bei Depressiven**

Die Befunde zu Aufmerksamkeitsfunktionen bei Depressiven werden nach folgenden Teilbereichen gegliedert präsentiert:

- Aufmerksamkeitsaktivierung ('alertness')
- Daueraufmerksamkeit ('sustained attention', Vigilanz)
- Selektive Aufmerksamkeit ('selective attention')
- Geteilte Aufmerksamkeit ('divided attention')

Es soll darauf hingewiesen werden, dass viele der verwendeten Tests, wie beispielsweise der Trail Making Test, unterschiedliche Teilaspekte der Aufmerksamkeit untersuchen und daher nicht sauber in die vorgeschlagene Unterteilung eingeordnet werden können. So kann ein verminderter Leistungswert in einer Aufgabe nicht nur eine einzige Funktionsstörung als Ursache haben (Lahr, 2004). Die Interpretation der Ergebnisse wird damit deutlich erschwert. Die Forschungsergebnisse zu Aufmerksamkeitsstörungen bei Patienten mit einer Major Depression sind auf der Unterschiedlichkeit der verwendeten Aufgaben und der sich überschneidenden Konstrukte heterogen.

#### *Aufmerksamkeitsaktivierung ('alertness')*

Zur Messung der Aufmerksamkeitsaktivierung werden einfache visuelle oder auditive Reaktionsaufgaben verwendet (z.B: RVP aus CANTAB, „Trail Making Test“). Dabei wird neben der Anzahl Treffer, Fehler oder verpasster Reize auch die Reaktionsgeschwindigkeit als Mass herangezogen (z.B. Tempo bei Lesebedingungen im Stroop Test). Diese setzt sich zusammen aus kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit und psychomotorischer Reaktionsge-

schwindigkeit. Eine Schwierigkeit bei der Interpretation der Ergebnisse besteht in der häufigen Konfundierung der beiden Variablen kognitive und motorische Geschwindigkeit. Verwendete Tests zur Aufmerksamkeitsaktivierung sind u.a. der „Trail Making Test A“, der Zahlensymboltest, das Tempo bei Lesebedingungen im Stroop Test sowie Tests für Reaktionsgeschwindigkeit (Böker & Grimm, 2012).

In einer Vielzahl an Untersuchungen werden bei Depressiven Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit gefunden (Austin et al., 1992; Butters et al., 2004; Cataldo et al., 2005; Reppermund et al., 2007; Sheline et al., 2006). Eine Meta-Analyse von Christensen et al. (1997) kam zum Schluss, dass Depressive eine generelle kognitive Verlangsamung aufweisen. Diese Befunde unterstützen die 'cognitive speed'-Hypothese (Degl'Innocenti et al., 1998; Den Hartog et al., 2003; Egeland et al., 2003), welche - wie bereits an anderer Stelle erwähnt - besagt, dass eine Verminderung der generellen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gravierende Auswirkungen auf höhere kognitive Prozesse hat. Die 'cognitive effort'-Hypothese hingegen (Cohen et al., 2001; Hartlage et al., 1993; Weingartner, 1986) nimmt an, dass kognitive Funktionen, welche mit einer Anstrengung verbunden sind ('effortful processes'), in erhöhtem Masse beeinträchtigt sind verglichen mit automatisierten kognitiven Funktionen. In diesem Sinn wiesen Hartlage et al. (1993) bei Depressiven eine Verlangsamung der kontrollierten Informationsverarbeitung ('effortful processes') nach, während die automatische unbeeinträchtigt schien. Zu einem ähnlichen Befund kam Hammar (2003), der zeigte, dass MDD Patienten langsamere Reaktionszeiten bei höheren Anforderungen aufwiesen als Gesunde. Den Hartog et al. (2003) testeten die Speed-Hypothese anhand des Stroop Paradigmas mit jüngeren ambulanten Depressionspatienten und konnten zeigen, dass Depressive bei Aufgaben, die automatisierte kognitive Funktionen erforderten, grössere Defizite aufwiesen als gesunde Kontrollen. Die Leistungen bei mehr Anstrengung beanspruchenden Aufgaben unterschieden sich nicht von der Kontrollgruppe. Die Autoren werten die Ergebnisse als eine Bestätigung der Speed-Hypothese und folgern, dass kognitive Störungen bei Depressiven durch eine verminderte Verarbeitungsgeschwindigkeit der automatisierten Prozesse beeinflusst werden.

Einige Untersuchungen an jüngeren Patienten mit leichter bis mittelgradiger Depressionsschwere konnten keine Unterschiede bei der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im Vergleich mit Gesunden nachweisen (Grant et al., 2001; Purcell et al., 1997). Die Autoren äusserten daher die Vermutung, dass es sich bei der berichteten kognitiven Verlangsamung um ein alterskorreliertes Phänomen handeln könnte. Die Befunde des Forschungsteams um Kertzman (2010) unterstützen diesen Vorschlag. Die Autoren untersuchten Patienten mit rezidivierender Depression anhand des Stroop Tests und machten die Beobachtung, dass die Leistungen mit zunehmendem Alter und abnehmender psychomotorischer Geschwindigkeit nachlassen. Die Autoren folgern auf der Basis der Speed-Hypothese ('cognitive speed

hypothesis'), dass Alter und psychomotorische Geschwindigkeit die Leistungen im Stroop Test beeinflussen und nicht eine verminderte selektive Aufmerksamkeit. Zu einem anderen Ergebnis kam eine Studie von Tsourtos et al. (2002), die (1) junge unmedizierte Depressionspatienten mit (2) gleichaltrigen, medizierten Depressiven und (3) einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die Autoren konnten eine verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit der Depressionsgruppen nachweisen, unabhängig von der motorischen Geschwindigkeit. Eine weitere Studie, die kognitive Entscheidungszeit und motorische Bewegungszeit in einer Wahlreaktion getrennt gemessen hat, berichtete von längeren Entscheidungszeiten der depressiven Patienten, bei einer unbeeinträchtigten motorischen Reaktionszeit (Deijen et al., 1993). Eine Studie, die für die Stabilität von kognitiven Defizite bei älteren Depressiven spricht, fand Defizite im „Trail Making Test A“ und im Zahlensymboltest. Diese blieben - unabhängig vom Grad der Remission - über 12 Monate in gleichem Masse bestehen (Portella et al., 2003). Eine Längsschnittsstudie mit depressiven Patienten von Beats et al. (1996) konnte gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl depressiver Episoden und der Reaktionsgeschwindigkeit nachweisen. Dieser Befund konnte durch eine jüngere Meta-Analyse von McDermott & Ebmeier (2009) bestätigt werden. Die Autoren kamen zum Schluss, dass der Schweregrad der Depression signifikant mit kognitiven Einbussen in Verarbeitungsgeschwindigkeit korrelierte. Eine verlangsamte psychomotorische Geschwindigkeit hingegen korrelierte mit einer positiven Ansprache auf Antidepressivabehandlung (Sobin & Sackeim, 1997).

#### *Daueraufmerksamkeit ('sustained attention', Vigilanz)*

Die wenigen Studien zur Daueraufmerksamkeit weisen auf eine hohe Vulnerabilität dieses kognitiven Subbereichs bei Depressiven hin. So fand eine Studie mit jüngeren depressiv Erkrankten und einer gesunden Kontrollgruppe bei der depressiven Gruppe eine erhöhte Fehlerquote in der Daueraufmerksamkeitsaufgabe bei unauffälligen Reaktionszeiten (Porter et al., 2003). Depressive wiesen auch eine höhere Anzahl von Auslassungen ('misses') auf als Gesunde (Erickson et al., 2005; Weinberg et al., 1993). Defizite in der Daueraufmerksamkeit konnten auch bei remittierten Patienten nachgewiesen werden und werden als potenzielle Vulnerabilitätsmarker für eine Major Depression diskutiert (Grimm et al., 2011; Weiland-Fiedler et al., 2004).

#### *Selektive Aufmerksamkeit ('selective attention')*

Beeinträchtigungen der selektiven Aufmerksamkeit scheinen häufige Merkmale einer Major Depression zu sein (Gualtieri et al., 2006; Purcell et al., 1997; Thomas et al., 1997). So erzielen Depressive im Allgemeinen langsamere Leistungen im Stroop Test als Gesunde. Der



Stroop Test ist das am häufigsten benutzte Instrument zur Messung von selektiver Aufmerksamkeit. Daneben kommen Durchstreichaufgaben (z.B. d2) zum Einsatz. Die Befunde werden kontrovers diskutiert, wobei Kritiker die beobachtete Verlangsamung mit einer vermuteten verlangsamten psychomotorischen Geschwindigkeit in Verbindung bringen, was der Annahme der Speed-Hypothese entspricht. Die 'effort'-Hypothese würde eine dysproportionale Verlangsamung nur in der inkongruenten Testbedingung, welche eine grössere kognitive Verarbeitungsleistung erfordert, vermuten.

#### *Geteilte Aufmerksamkeit ('divided attention')*

Majer (2003) vermutet, dass das erhöhte 'Arousal' (Erregung) depressiver Patienten während einer depressiven Episode eine quantitative Reduktion der Aufmerksamkeitskapazität mit sich zieht. Die restlichen Aufmerksamkeitsressourcen werden für die Auseinandersetzung mit depressionsrelevanten Gedanken eingesetzt. Eventuell existiert eine andauernde Störung der Mobilisierung und Kontrolle verfügbarer Aufmerksamkeitsressourcen der zentralen Exekutive. Die organische Entsprechung dieser Störung wird in der beeinträchtigten Interaktion zwischen Strukturen des anterioren Cingulum und des dorso-lateralen präfrontalen Kortex vermutet.

### **1.2.4 Störungen der Exekutivfunktionen bei Depressiven**

Exekutivfunktionen sind höhere kognitive Prozesse, die mit der Koordination zielorientierter Handlungen und der dafür notwendigen Subprozesse wie Aufmerksamkeitsfokussierung oder –hemmung assoziiert sind. Eine Vielzahl von Studien hat beeinträchtigte Exekutivfunktionen bei Depressiven nachweisen können (Austin et al., 1999; Beats et al., 1996; Clark et al., 2005; Elliott, 1998; Kalayam & Alexopoulos, 1999; McClintock et al., 2010; Merriam et al., 1999; Paelecke-Habermann et al., 2005; Purcell et al., 1997; Siegle et al., 2007; Taylor Tavares et al., 2007). McDermott & Ebmeier (2009) kamen in einer Meta-Analyse zum Schluss, dass der Schweregrad der Depression signifikant mit kognitiven Einbussen der Exekutivfunktionen korrelierte. Iverson et al. (2011) untersuchten Patienten mit einer MDD Diagnose mit der „Central Nervous System (CNS) Vital Signs computerized assessment battery“. Die CNS besteht aus sieben neuropsychologischen Messgrößen, inklusive verbales und visuelles Gedächtnis, Fingertapping, 'symbol digit coding', einem Stroop Test, einem Test für Aufmerksamkeitswechsel und einem continuous performance test. 26% der depressiven Patienten verzeichneten kognitive Leistungseinbussen in den Bereichen Reaktionszeit, kognitive Flexibilität und komplexe Aufmerksamkeit.

Zur Messung exekutiver Funktionen werden am häufigsten der „Trail Making Test B“ zur Erfassung der 'shifting'-Funktion (Aufmerksamkeitswechsel), Wortflüssigkeitsaufgaben wie z.B.

der „Controlled Oral Word Association Test“ („FAS“) und die „Tower-of-London“-Aufgabe, eine strategische Planungsaufgabe, verwendet. Ferner werden der „Wisconsin Card Sorting Test“ zur Erfassung von Aufmerksamkeitswechsel und konzeptueller Flexibilität sowie der Stroop Test (Farbe-Wort-Interferenztest) für die Ermittlung der Interferenz-Vulnerabilität eingesetzt. Die Befunde zu den Störungen der Exekutivfunktionen bei Depressiven werden im Folgenden nach den oben erwähnten Teilbereichen gegliedert (gestützt auf Matthes-Cramon, 2000; Norman & Shallice, 1986; Smith & Jonides, 1999):

- *Inhibition*, d.h. Unterdrückung irrelevanter Inhalte und Inhibition
- *Ablauforganisation* („task management“), d.h. die Erarbeitung einer Reihenfolge von Teilhandlungen bei komplexen Handlungen
- *Planen* („planning“), d.h. die Bestimmung von Teilzielen, deren Erreichen zu einem definierten Gesamtziel führen sollen
- *Anpassung* („updating“) und *Überwachung* („monitoring“) der Inhalte des Arbeitsgedächtnisses unter Abstimmung auf ein Gesamtziel
- *Wechsel der Aufmerksamkeit* („shifting“) oder *Kognitive Flexibilität* („cognitive flexibility“)
- *Kodierung* („coding“), d.h. informationsbehaftete Abspeicherung von Repräsentationen im Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis nach Zeit und Ort ihres Auftretens

*Inhibition* bezeichnet die Fähigkeit, irrelevante Informationen im Zusammenhang mit zielorientiertem Verhalten zu hemmen. Es bestehen grosse konzeptuelle Überlappungen zum Konstrukt der selektiven Aufmerksamkeit, weshalb der Stroop Farbe-Wort-Interferenztest für beide Bereiche verwendet wird. So konnten anhand des Stroop Tests Inhibitionsdefizite bei Depressiven belegt werden (Lemelin et al., 1996; Trichard et al., 1995). Kertzman et al. (2010) verwendeten ebenfalls den Stroop Test zur Untersuchung von Patienten mit einer rezidivierenden Depression. Es zeigte sich, dass die Leistungen der Depressiven mit zunehmendem Alter und abnehmender psychomotorischer Geschwindigkeit korrelierten. Diese Konfundierung stützt die Speed-Hypothese und erklärt die verminderte Testleistung der Depressiven nicht ausschliesslich aufgrund einer verminderten Inhibitionsleistung. Kertzman et al. (2010) fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und Leistungen im Stroop Test. MacQueen et al. (2000) benutzten eine computerisierte Priming-Aufgabe, bei welcher Farbe, Identifikation und Lokalisierung eines Stimulus systematisch über aufeinanderfolgende Prime und Probe-Präsentationen variiert wurden. Als Ergebnis zeigte sich bei Depressiven eine Verminderung der Distraktionsinhibition. Westheide et al. (2007) untersuchten teilremittierte Depressive und fanden einen Zusammenhang zwischen erhöhten depressiven Residualsymptomen und einer eingeschränkten Antwortsinhibition.

Da die Subbereiche *Ablauforganisation und Planen* experimentell kaum getrennt untersucht werden können, werden sie hier gemeinsam dargestellt. Die Untersuchung des Entscheidungsverhaltens anhand der „Iowa Gambling Task“ offenbarte unauffällige Leistungen von Depressiven gegenüber Kontrollpersonen (Dalgleish et al., 2004; Dunn, 2002). Weiland-Fiedler et al. (2004) wiesen bei jungen, unmedizierten Depressiven in Remission milde Leistungseinbußen in den Bereichen des Planens und der Nutzung von Strategien.

*Anpassung* (,updating‘) und *Überwachung* (,monitoring‘) sind Exekutivfunktionen, die für die Manipulation von Inhalten aus dem Arbeitsgedächtnis zuständig sind. Anhand der ‚n-back-Aufgabe‘ wird die Verarbeitungsleistung beim ‚updating‘-Prozess ermittelt. Dabei muss ein Proband entscheiden, ob ein Buchstabe einem anderen (vorher präsentierten) ähnlich ist. Die ‚updating‘-Leistung von depressiv Erkrankten scheint mit zunehmender Anzahl an Hospitalisationen und ausgeprägterem Schweregrad der Depression abzunehmen (Harvey et al., 2004). Dennoch zeigen auch junge Depressive schlechtere Resultate in der ‚n-back-Aufgabe‘ als Gesunde (Harvey et al., 2004), was die Hypothese, es seien nur Langzeitdepressive betroffen, entkräftet. Miyake & Shaw (1999) postulierten, dass ‚updating‘, ‚shifting‘ und Inhibition einen Einfluss auf höhere Exekutivfunktionen wie Planen oder Problemlösen haben könnten.

Der *Wechsel der Aufmerksamkeit* (,shifting‘) und die *kognitive Flexibilität* (,cognitive flexibility‘) erfordern drei Prozesse: Die Lösung des Aufmerksamkeitsfokus vom aktuellen Fokus, das Verschieben des Aufmerksamkeitsfokus und die Fixierung auf den neuen Fokus (Lahr, 2004). Zur Erfassung des Aufmerksamkeitswechsels werden in erster Linie der „Trail Making Test B“ und der „Wisconsin Card Sorting Test“ (WCST) eingesetzt (Channon, 1996). Letzterer misst die Fähigkeit des Schlussfolgerns und der Regelbildung aufgrund von negativen Rückmeldungen. Da hierzu spezifische Merkmale einer Karte zu Farbe, Form und Nummer erinnert werden müssen, kann der WCST nicht zwischen episodischem Gedächtnis und der Fähigkeit des Schlussfolgerns unterscheiden. In einer Reihe von Untersuchungen an unterschiedlichen Stichproben erzielten depressiv Erkrankte signifikant schlechtere Leistungen als Gesunde (Austin et al., 1999; Channon et al., 1996; Degl’Innocenti et al., 1998; Grant et al., 2001; Moffoot et al., 1994). Merriam et al. (1999) haben 79 depressive Patienten mit dem WCST untersucht und eine erhöhte Anzahl perseverativer Fehler und Antworten beobachtet. Der Befund spricht für eine beeinträchtigte ‚shifting‘-Funktion. Als mögliche Erklärung für die defizitäre Leistung beim Aufmerksamkeitswechsel wird vermutet, dass Depressive vermehrt Probleme bei der Bildung von Konzepten und der Nutzung von Rückmeldungen haben. Zudem ist die gesteigerte Sensitivität gegenüber negativem Feedback bekannt (Elliott et al., 1998; Grant et al., 2001; Murphy et al., 2003; Pizzagalli et al., 2006). In einer extradimensionalen shift Auf-

gabe (CAMCOG, ähnlich IED in CANTAB) produzierten Depressive signifikant mehr Fehler als Gesunde (Clark et al., 2005b).

### **1.3 Die kognitive Residualsymptomatik bei remittierten Depressiven**

Depressive Episoden werden assoziiert mit kognitiven Störungen. Die Frage, ob kognitive Defizite unabhängig von der depressiven Symptomatik auch bei remittierten depressiven Patienten auftreten und allenfalls ein überdauerndes Merkmal für Menschen mit einer erhöhten Erkrankungsvulnerabilität darstellen könnten, bleibt weiterhin ungeklärt. Die Forschungsergebnisse dazu sind äusserst heterogen (Jaracz et al., 2002; Marcos et al., 1994; Paelecke-Habermann et al., 2005; Paradiso et al., 1997; Tham et al., 1997; Weiland-Fiedler et al., 2004).

In einer Review von Hasselbach et al. (2011) konnte in neun von elf Studien die Existenz von kognitiven Residualsymptomen bei remittierten depressiven Patienten nachgewiesen werden. Die remittierten Depressiven erbrachten mindestens in einem neuropsychologischen Test verminderte kognitive Leistungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Methodologische Probleme der Studien waren u.a. eine heterogene Definition von Remission und die fehlende Korrektur für Re-Testungen. Andere Studien sprechen von 30-50% aller depressiven Patienten, welche auch in Remission unter einer kognitiven Residualsymptomatik leiden (Bothwell & Scott, 1997).

Um die Frage nach der Persistenz von kognitiven Residualsymptomen nachhaltig beantworten zu können, braucht es Studien, die depressive Patienten vor ihrer Ersterkrankung neuropsychologisch untersuchen. Leider sind solche Studien spärlich an der Zahl. Es wird jedoch vermutet, dass die kognitiven Störungen bereits vor dem Zeitpunkt, zu dem ein Patient die Diagnosekriterien für eine Major Depression erfüllt, existieren. So konnten bei erkrankungsgefährdeten Personen beispielsweise Gedächtnisprobleme nachgewiesen werden (Burt et al., 1995; Mannie et al., 2009). Die neurobiologischen Veränderungen, die in dieser frühen Phase der Erkrankung beobachtet werden konnten, unterschieden sich nur in geringem Masse von denjenigen von rezidivierenden Depressiven. So fanden sich hippocampale Atrophien und Erweiterungen der Amygdala (Frodl et al., 2002a, 2002b; Kronmüller et al., 2008; Zou et al., 2010), Veränderungen der grauen Substanz im Temporallappen (Bora et al., 2011) und Abnormitäten der weissen Substanz, vor allem in kortiko-subkortikalen Schaltkreisen (Ma et al., 2007; Zhu et al., 2011). Diese Befunde deuten auf Trait-Eigenschaften von kognitiven Störungen hin.

Eine weitere Möglichkeit, persistierende kognitive Störungen zu untersuchen, sind Längsschnittstudien. Dabei können Aussagen zum Verlauf der kognitiven Symptomatik eines

Patienten zwischen akuter depressiver Episode und Remissionsphase gemacht werden. Folgende Autoren haben Längsschnittstudien zum Thema geliefert: Beats et al., 1996; Beblo et al., 1999; Deuschle et al., 2004; Hammar et al., 2003b; Kuny & Stassen, 1995; Nebes et al., 2000; Neu et al., 2005; Neu et al., 2001; Portella et al., 2003; Reischies & Neu, 2000; Tarbuck & Paykel, 1995; Williams et al., 2000.

### **1.3.1 Hypothesen zu persistierenden kognitiven Störungen bei Depressiven**

Es wird vermutet, dass Depressive mit kognitiver Residualsymptomatik einen höheren *Schweregrad der Depression* bzw. eine grössere Anzahl Depressionssymptome (sub threshold) aufweisen (Kennedy et al., 2004). Andere Studien (Behnken et al., 2010) konnten keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl erlebter depressiver Episoden und dem Ausmass der Gedächtnisprobleme in der Remission ausmachen, im Gegensatz zu Studien von Kessing (1998) und Deckersbach et al. (2004). Merens et al. (2008) wiesen nach, dass remittierte Depressive schlechtere Leistungen in einem Test der abstrakten visuellen Informations-Wiedererkennung aus dem Langzeitgedächtnis zeigten, verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Zudem konnten sie keine weiteren kognitiven Residualsymptome finden. Die meisten depressiven Patienten erfuhren eine vollständige Remission. In der Umkehrung der oben erwähnten Hypothese wird angenommen, dass der Schweregrad der Depression mit der Schwere der Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen einhergeht bzw. die Krankheitsdauer mit der Anzahl der exekutiven Defizite korreliert (Paelecke-Habermann et al., 2005). Alexopoulos (2001) hat festgestellt, dass Patienten mit persistierender kognitiver Residualsymptomatik zudem nicht auf pharmakologische Behandlung ansprachen.

Neuere Studien weisen darauf hin, dass chronische Depressionssymptome einen stärkeren Zusammenhang mit kognitiven Defiziten haben könnten (Dotson et al., 2008). Sie haben den Einfluss von durchschnittlichen und momentanen Depressionssymptomen untersucht - bei älteren Depressiven im Abstand von 1-2 Jahren bis zu einem Intervall von 26 Jahren. Dabei korrelierten durchschnittliche Depressionssymptome über den Verlauf hin stärker mit den kognitiven Defiziten als momentane Depressionssymptome.

Die Diskussion um die kognitive Residualsymptomatik in der Remission von MDD Patienten dreht sich um zwei Positionen: Handelt es sich bei kognitiven Residualsymptomen um State-Phänomene, welche abhängig von der depressiven Symptomatik eine Verbesserung, bzw. Erholung erfahren oder (b) um Trait-Phänomene und damit auf längere Frist stabilere Eigenschaften, welche u.U. als depressionsspezifische Trait-Marker hinzugezogen werden könnten? Im Folgenden werden die beiden Positionen ausführlicher dargestellt.

### **1.3.1.1 Die Trait-Hypothese**

Eine grosse Anzahl von Forschern vertritt die Trait-Hypothese, welche postuliert, dass kognitive Störungen zwar während depressiver Episoden ausgeprägt zu beobachten sind, darüber hinaus aber auch in der Remission vorkommen können, u.U. in abgeschwächter Ausprägung (Neu et al., 2005). Die kognitiven Residualsymptome werden als Ausdruck längerfristig anhaltender, struktureller und funktioneller Veränderungen verstanden. Falls sich ein besonders vulnerabler und anhaltend beeinträchtigter kognitiver Subbereich finden liesse – so die Hoffnung der Forscher – könnte dieser u.U. als prognostischer, neurobiologischer Marker für das Wiedererkrankungs- und gar für das Ersterkrankungsrisiko der depressiven Störung dienen.

Die Anzahl der Studien zur Existenz der kognitiven Residualsymptomatik in der Remissionsphase der Depression (Abas et al., 1990; Beats et al., 1996; Biringer et al., 2007; Frasch et al., 2000; Kessing, 1998; Kuny and Stassen, 1995; ; Majer et al., 2004; Marcos et al., 1994; Neu et al., 2001; Paradiso et al., 1997; Reppermund et al., 2007; Smith et al., 2006; Tham et al., 1997; Trichard et al., 1995; Weiland-Fiedler et al., 2004) gibt einen Hinweis darauf, dass es sich um ein verbreitetes und bedeutendes Phänomen handelt, welches auch bei jungen remittierten Depressiven zu beobachten ist (Kaneda, 2009). Selbst nach kompletter Remission der affektiven Symptomatik konnten Reischies & Neu (2000) kognitive Leistungseinbussen nachweisen. Sie fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem Ausmass der kognitiven Störungen. Maeshima et al. (2012) widerlegten das Argument der Gegenseite, dass kognitive Residualsymptome nur deshalb beobachtet würden, weil das Messintervall seit der depressiven Episode zu gering sei. Sie konnten zeigen, dass MDD Patienten mit mehreren vergangenen Krankheitsepisoden auch nach drei Jahren weiterhin unter kognitiven Restdefiziten litten. Doch auch bei nicht-symptomatischen Patienten mit einer nicht-rezidivierenden depressiven Störung konnten Leistungseinbussen in Gedächtnis- und exekutiven Funktionen nachgewiesen werden (Marcos et al., 1994). Portella und sein Team (2003) stellten eine unveränderte kognitive Beeinträchtigung beim Vergleich von Patienten in akuter und remittierter Phase fest. Majer (2003) vermutet, dass die kognitive Residualsymptomatik bei remittierten Depressiven vermutlich mit dauerhaften Funktionsdefiziten des Zentralen Nervensystems zusammenhängt. In einer Längsschnittsstudie mit Depressiven bei Klinikeintritt und -austritt fanden Böker et al. (2012) nur eine teilweise Normalisierung der Lern- und Gedächtnisfunktionen bei Klinikaustritt, während die Defizite in Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit in gleichem Ausmass bestehen blieben. Die Autoren identifizierten Beeinträchtigungen beim visuellen Lernen und visuellen Gedächtnis als vorübergehende, state-abhängige Störungen, und Defizite in Arbeitsgedächtnis, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit als persistierende, trait-abhängige Störungen (Böker et al., 2012).

Um die Vielzahl der Befunde übersichtlicher zu präsentieren, werden sie in die kognitiven Subbereiche Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeitsfunktionen und Exekutivfunktionen sowie im Zusammenhang mit der Ansprache auf Medikation gegliedert.

### *Gedächtnisfunktionen*

Einige Studien liefern Hinweise, dass Gedächtnisfunktionen von anhaltenden Störungen bis in die Remission betroffen sein können (Frasch et al., 2000; Marcos et al., 1994). So deuten die Befunde darauf hin, dass vor allem das verbale Gedächtnis (Neu et al., 2005; Westheide et al., 2007) und visuell-räumliche Gedächtnis betroffen sind (Westheide et al., 2007). Selbst nonverbale Lern- und Gedächtnisleistungen scheinen bei remittierten MDD Patienten gegenüber Gesunden vermindert zu sein (Behnke et al., 2010). Als modulierende Faktoren vermuten die Autoren organisationale Strategien im Lernprozess.

### *Aufmerksamkeitsfunktionen*

Der Bereich der Aufmerksamkeitsfunktionen scheint von der Residualsymptomatik am stärksten betroffen zu sein (Frasch et al., 2000; Paradiso et al., 1997; Tham et al., 1997; Trichard et al., 1995; Weiland-Fiedler et al., 2004). Insbesondere die Daueraufmerksamkeit wird als einer der vulnerablen Bereiche betrachtet, die bei remittierten Depressiven oft beeinträchtigt ist (Weiland-Fiedler et al., 2004). Ferner wiesen die Autoren in der Gruppe der remittierten, unmedizierten MDD Patienten minimale Effekte in den Bereichen Planen, Arbeitsgedächtnis (Strategie) und Motorik nach. Die Autoren Weiland-Fiedler et al. (2004) kommen zum Schluss, dass Planen und Arbeitsgedächtnis bei depressiven Patienten mit steigendem Alter zunehmend und anhaltend beeinträchtigt sein können. Sie schliessen daraus, dass Defizite in Daueraufmerksamkeit einen Vulnerabilitäts-Marker für die MDD darstellen könnten, wie es auch bei Schizophrenie (Chen et al., 1998), bei bipolaren Patienten in manischer Episode (Clark et al., 2001), und in Remission (Clark et al., 2002) beobachtbar sei. Es soll darauf hingewiesen werden, dass Weiland-Fiedler et al. (2004) in ihrer Studie die Anzahl der bereits erlebten Episoden nicht berücksichtigt haben.

### *Exekutivfunktionen*

Die Befundlage im Bereich der Exekutivfunktionen ist heterogen, doch liegen einige Studien vor, die darauf hindeuten, dass remittierte Depressive in diesem Bereich anhaltende Störungen aufweisen (Grant et al. 2001). So konnten Trichard et al. (1995) und Clark et al. (2005) zeigen, dass exekutive Dysfunktionen mit demselben Schweregrad auch in der Remissionsphase bestehen bleiben. Das Alter scheint offenbar kein ausschlagendes Kriterium darzustellen, denn Merriam et al. (1999) und Sweeney et al. (1998) konnten gestörte Exekutivfunktio-

nen bei alten, unmedizierten Depressionspatienten in Remission feststellen, während eine Studie von Porter et al. (2003) zu denselben Befunden bei jungen, unmedizierten Depressionspatienten (in Remission) kam. Insbesondere der Bereich der Inhibition scheint anfällig für persistierende Störungen zu sein. Nakano et al. (2008) wiesen anhand des Stroop Tests bei remittierten Depressiven signifikant mehr Fehler nach als in der gesunden Kontrollgruppe. Ferner beobachteten Westheide et al. (2007) bei einer Studie mit teilremittierten Depressiven, dass das Ausmass anhaltender depressiver Symptome mit einer eingeschränkten Antwort-Inhibition korrelierte.

#### *Zusammenhang mit Ansprache auf Medikation*

Der Zusammenhang zwischen Medikationsrespondern bzw. Nichtrespondern und kognitiver Residualsymptomatik wird von Alexopoulos (2001) thematisiert. Er hat festgestellt, dass Patienten mit persistierender kognitiver Residualsymptomatik ebenfalls nicht auf pharmakologische Behandlung ansprachen. Im Widerspruch dazu korrelierte bei älteren Depressionspatienten die kognitive Residualsymptomatik in Remission mit einer guten Ansprache auf antidepressive Medikation (Nebes et al., 2003; Thomas & O'Brien, 2008).

#### **1.3.1.2 Die State-Hypothese**

Eine wohl kleinere Gruppe von Forschern vertritt die State-Hypothese, welche postuliert, dass kognitive Störungen eng an die depressive Symptomatik und somit vorübergehender Natur geknüpft sind. Demnach normalisieren sich zuvor beeinträchtigte kognitive Funktionen in der Remission und unterscheiden sich im Idealfall nicht von denjenigen gesunder Kontrollpersonen.

Einige Forscher haben gar keine kognitiven Beeinträchtigungen bei remittierten Depressiven gefunden bzw. keine Unterschiede zu Gesunden (Beats et al., 1996). Westheide und Kollegen (2007) fanden bei teilremittierten Depressiven im Vergleich zu Gesunden ebenfalls weitgehend unbeeinträchtigte Exekutivfunktionen, bzw. Verbesserungen im Bereich der Impulsivität und Exekutivfunktionen. Behnken et al. (2010) untersuchten spezifisch visuell-räumliche Funktionen und konnten bei remittierten MDD Patienten verglichen mit Gesunden keine Leistungseinbussen nachweisen.

Andere Forscher wiesen Verbesserungen gewisser kognitiver Funktionen in der Remission depressiver Patienten nach. So gibt es Hinweise für eine Verbesserung der *Aufmerksamkeitsleistungen* in der Remission der depressiven Symptomatik (Beats et al., 1996; Tarbuck & Paykel, 1995; Williams et al., 2000). Beblo konnte ferner zeigen, dass sich die Aufmerksamkeitsleistung nur bei jenen Patienten signifikant verbesserte, welche auf medikamentöse Be-



handlung ansprachen (Beblo et al., 1999). In Bezug auf das *verbale Gedächtnis* und insbesondere die Wortflüssigkeit wird angenommen, dass sie sich in der Remission verbessern (Beblo et al., 1999; Biringier et al., 2007; Deuschle et al., 2004; Neu et al., 2001; Tarbuck & Paykel, 1995). So konnten Biringier et al. (2007) in einer Längsschnittsstudie an 30 MDD Patienten nachweisen, dass sich verbale Gedächtnisfunktionen nach einer Remission auf das Niveau von Gesunden erholen, während andere kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit, visuelles Gedächtnis, und Reaktionsgeschwindigkeit bei den remittierten Depressiven zirka 0.5 Standardabweichung unter der Leistung von Gesunden blieben. Das Bemerkenswerte dieser Ergebnisse ist sicherlich die Normalisierung der verbalen Gedächtnisfunktionen in der Remission, welche im Widerspruch zu Arbeiten von Paradiso et al. (1997) stehen. Biringier et al. (2007) erklärten die unterschiedlichen Resultate so, dass das Messintervall bei anderen Studien womöglich zu kurz gewählt worden sei (<12 Monate), als dass eine vollständige Erholung der kognitiven Funktionen hätte eintreten können. In der Studie von Biringier et al. (2007) betrug das durchschnittliche Messintervall 26 Monate. Die neurokognitiven Leistungen der ersten Testung konnten eine Remission der depressiven Symptome in einer zweiten Testung nicht voraussagen. Biringier et al. (2005) vertreten die These, dass eine Remission von einer unipolaren Depression eine Remission von vielen Aspekten der Exekutivfunktionen mit sich bringt. Die These der Reversibilität von Störungen der Exekutivfunktionen betrachtet Defizite bei exekutiven Funktionen als ein stimmungsabhängiges Phänomen (State-Marker).

Bei Alterspatienten mit einer late-onset Depression fanden Navarro et al. (2002) in einer Längsschnittsstudie über ein Jahr hinweg anhand bildgebender Verfahren (SPECT) verminderte Aktivierungsmuster im linken anterioren Frontalkortex bei der akuten Depression. In der Remission bestanden keine Unterschiede mehr zur gesunden Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sprechen für eine Reversibilität von strukturellen und funktionellen Veränderungen einer Depression. Portella et al. (2003) untersuchten Alterspatienten mit einer late-onset Depression in einer Längsschnittsstudie über ein Jahr hinweg und fanden keine Unterschiede bzgl. der neuropsychologischen Werte zwischen akut-depressiven und remittierten Patienten. Portella und sein Forschungsteam folgern, dass kognitive Beeinträchtigungen ein typisches Charakteristikum der Alters-Depression und auch unabhängig von der Response-Rate der Pharmakotherapie sind.

Hviid et al. (2008) konnten anhand einer PET-Studie nachweisen, dass remittierte Depressive während einer virtuellen Navigationsaufgabe (3D-VRNT) eine verstärkte Aktivierung des rechten Hippokampus zeigten, die speziell zur Messung der rechten hippokampalen Funktionsweise geschaffen wurde. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ergaben sich keine Unterschiede der remittierten Depressiven bzgl. ihrer kognitiven Testleistung oder der Aktivierung des rechten Hippokampus. In einer früheren Studie wiesen die Autoren nach, dass De-

pressive eine verstärkte Aktivierung des rechten Hippokampus im Ruhezustand haben (Videbech et al., 2001). Die Resultate sprechen für eine Erholung dieses akutdepressionsspezifischen Aktivierungsmusters im rechten Hippokampus in der Remission.

### **1.3.2 Erklärungen für die Heterogenität der Forschungsergebnisse**

In diesem Abschnitt werden Erklärungen für die Heterogenität der Forschungsergebnisse mit dem Fokus auf kognitive Störungen in der Remission von depressiv Erkrankten dargestellt. Eine eingehende Diskussion der Moderatorvariablen in Bezug auf Untersuchungen von kognitiven Störungen findet sich in Kapitel 1.4.

Für die Heterogenität der beschriebenen Befundlage von kognitiven Störungen in der Remission gibt es viele Erklärungen. Ein Grund liegt im unterschiedlichen Einbezug der Moderatorvariablen. Einige Autoren unterscheiden nicht zwischen unipolaren und bipolaren Depressionen (Frasch et al., 2000; Tham et al., 1997), andere untersuchen verschiedene Subgruppen von Depressiven (Paradiso et al., 1997). Ferner werden verschiedene Formen der Erhebung von Residualsymptomen verwendet, und es gelten unterschiedliche diagnostische Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Komorbidität (Elliott, 2002).

Biringer et al. (2007) weisen auf den Einfluss des Messintervalls hin. Sie argumentieren, dass sich gestörte kognitive Funktionen nur langsam erholen und deshalb kurze Messintervalle (<12 Monate) keine Normalisierung der betreffenden kognitiven Störungen gewährleisten können. Eine vollständige Remission neuropsychologischer Funktionen könne mehrere Jahre dauern. Dabei erholen sich die sprachlichen Lern- und Gedächtnis-Funktionen offenbar am schnellsten (Beblo et al., 1999; Biringer et al., 2007; Deuschle et al., 2004; Neu et al., 2001; Tarbuck & Paykel, 1995). Kognitive Residuale in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und psychomotorischer Geschwindigkeit könnten in einem Zusammenhang mit der depressiven Restsymptomatik in der Remissionsgruppe stehen. So entsprechen im direkten Vergleich der Studien von Biringer et al. (2007) und Paradiso et al. (1997) tiefere durchschnittliche Depressionswerte in der Remissionsgruppe einer tieferen kognitiven Beeinträchtigung (2.7 Punkte auf der Hamilton Depressionsskala bei Biringer gegenüber 9.2 Punkten bei Paradiso) gegenüber der Kontrollgruppe. Die Autoren Keilp et al. (2001) weisen darauf hin, dass Suizidversuche zu spezifischen kognitiven Dysfunktionen führen und in Studien kontrolliert werden sollten. Die kognitive Leistungsfähigkeit ist ferner abhängig von der Tageszeit und der Tagesform (Moffoot et al., 1994). Zudem können sich die Motivation, negative Feedbackeffekte oder die Stimmung (vgl. Kapitel 1.4.6, 1.4.7) negativ auf die Testsituation auswirken (Elliott et al., 1997; Parker et al., 2005).

Eine weitere mögliche Erklärung für anhaltende kognitive Probleme besteht in altersbedingten vaskulären Schädigungen. Diese Hypothese kann jedoch aufgrund von Ergebnissen aus Neuroimaging Studien nicht gehalten werden: Sie zeigen eine Normalisierung der funktionalen Gehirnbeeinträchtigungen in der Remission bei depressiven Alterspatienten (Navarro et al., 2002). Es wird jedoch vermutet, dass die kognitiven Leistungen von remittierten Depressiven aufgabenspezifisch sind und zudem abhängig von der Betreuung nach der Entlassung sowie vom Ausmass der psychopathologischen Symptome (Biringer et al. 2005).

Die Frage, ob kognitive Störungen als Folgen einer depressiven Erkrankung zu verstehen sind, oder ob pathobiologische Veränderungen mit negativen Auswirkungen auf neurokognitive Funktionen sich bereits vor der Ersterkrankung an einer Depression entwickeln, eröffnet eine potenziell weit führende Diskussion, deren Hauptpositionen im Folgenden kurz umrissen werden.

#### **1.3.2.1 Kognitive Störungen als Folge der Depression**

Ein neurobiologisches Modell der Depression postuliert, dass kognitive Funktionsstörungen mit längerem Krankheitsverlauf progressiv zunehmen. Dieser Effekt wird ‚Scarring Effect‘ oder Vernarbungseffekt genannt. Neuroimaging- und neurophysiologische Studien konnten nachweisen, dass ein längerer Krankheitsverlauf neurophysiologische (O’Brien, 1997; Sauro et al., 2003) und strukturelle (Shah et al., 1998; Sheline et al., 1999; Sheline, 2000; Soares & Mann, 1997) Gehirnschäden mit sich bringt. Ferner konnten zunehmende hippocampale Schäden im Laufe der Erkrankung beobachtet werden (Kessing 1998; Sapolsky et al. 1996; Sheline et al. 1996). Die Autoren dieser Befunde prognostizieren progrediente Defizite im episodischen Gedächtnis bei depressiven Patienten. Beats et al. (1996) lieferten einen indirekten Nachweis, indem sie eine Korrelation zwischen Anzahl depressiver Episoden und Reaktionsgeschwindigkeit bei remittierten depressiven Patienten feststellten. Einige Längsschnittstudien argumentieren aber gegen die ‘scarring’-Hypothese. Diese Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und neurokognitiven Funktionen (Burt et al., 2000; Grant, Thase, & Sweeney, 2001; Lampe et al., 2004; Neu et al., 2001, 2005; Reischies & Neu, 2000; Trichard et al., 1995; Verdoux & Liraud, 2000). In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass die Dauer der depressiven Erkrankung in Studien normalerweise nicht kontrolliert wird und damit zu einer konfundierenden Variablen wird. Ein nicht zu vernachlässigender Aspekt in dieser Diskussion sind die bisher weithin ungeklärten Auswirkungen von langjähriger Psychopharmaka-Behandlung auf die kognitive Funktionsfähigkeit und die morphologischen Gehirnstrukturen (Biringer et al., 2007; Reischies & Neu, 2000).

### **1.3.2.2 Neuropathologische Eigenheiten als Vulnerabilitätsfaktoren für Depressionen**

Ein alternatives Modell nimmt an, dass strukturelle und funktionelle Eigenheiten in depressionsspezifischen Gehirnnarealen für eine erhöhte Erkrankungsvulnerabilität verantwortlich sind und somit eine präexistierende Kondition darstellen. So konnte nachgewiesen werden, dass Läsionen in subkortikalen Bereichen und den Basalganglien (wie sie in MRI Studien festgestellt worden sind) eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Depression einnehmen (Alexopoulos et al. 1997; Brown et al., 1992; Greenwald et al., 1996). Dieses Modell postuliert die Irreversibilität von kognitiven Störungen und steht im Einklang mit einer strikten Interpretation der Trait-Hypothese. Depressive könnten bereits vor dem Beginn der Depression tiefere kognitive Leistungsfähigkeit gehabt haben als Menschen, die nie an einer Depression erkranken (Biringer, 2005; Buist-Bouwman et al., 2004).

### **1.3.3 Zusammenfassung der Befunde zur kognitiven Residualsymptomatik**

Die Befunde zur kognitiven Residualsymptomatik bei remittierten Depressiven sind äusserst heterogen, doch kann nach Herrera-Guzmán et al. (2010) geschlossen werden, dass kognitive Defizite bei remittierten Depressiven existieren, selbst wenn sich bei einigen neuropsychologischen Funktionen – u.a. aufgrund pharmakologischer Behandlung – eine Verbesserung zeigt (Battista-Cassano et al., 2002; Constant et al., 2005; Fergusson et al., 2003; Herrera-Guzmán et al., 2008, 2009; Levkowitz et al., 2002). Die Autoren Herrera-Guzmán et al. (2010) sind der Meinung, dass die erwähnten Studienresultate insgesamt darauf hinweisen, dass mindestens einige kognitive Defizite Trait-Marker der Erkrankung darstellen könnten. Zu diesen Bereichen der Trait-Marker oder – vorsichtiger ausgedrückt – der längerfristig anhaltenden kognitiven Störungen können Aufmerksamkeitsstörungen und dabei insbesondere Defizite der Daueraufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses sowie Exekutivfunktionsstörungen gezählt werden (Böker & Grimm, 2012; Weiland-Fiedler et al. 2004). In den Bereichen des verbalen und visuellen Lernens und Gedächtnisses kann eine zumindest teilweise state-abhängige Reversibilität und damit ein Zusammenhang mit dem Schweregrad der depressiven Erkrankung angenommen werden (Böker & Grimm, 2012; Biringer et al., 2007; Gualtieri et al., 2006; Paelecke-Habermann et al., 2005), wobei es auch hierbei Einschränkungen geben kann (Neu et al., 2005; Paradiso et al., 1997; Westheide et al., 2007).

### **1.3.4 Die Bedeutung der kognitiven Residualsymptomatik**

Kognitive Beeinträchtigungen, welche die akute Phase einer Depression überdauern, können für die Patienten weitgehende Folgen haben. Einerseits erschweren sie eine soziale und berufliche Wiedereingliederung (Majer, 2003; Martínez-Arán et al., 2004; Herrera-Guzmán et al.,

2010), andererseits beeinflussen sie den Genesungsprozess negativ. So konnte nachgewiesen werden, dass MDD Patienten mit anhaltenden kognitiven Beeinträchtigungen eine verlängerte Erholungsdauer benötigen (Murphy & Alexopoulos, 2006) und ein erhöhtes Wiedererkrankungsrisiko aufweisen (Faravelli et al., 1986; Judd et al., 1998; Majer et al., 2003; Paykel et al., 1995; Simons et al., 1986). Damit verbunden erwähnt Majer (2003) eine ungünstigere Therapieansprechbarkeit und längere Hospitalisationsdauer. Andauernde kognitive Beeinträchtigungen deuten auf eine erhöhte Vulnerabilität der Depression im Sinne eines Trait Markers (Majer, 2003; Rogers et al., 2004b).

Diese Befunde sind klinisch relevant und haben Implikationen auf die Behandlung depressiv erkrankter Menschen. Böker und Grimm (2012) fordern state- und trait-abhängige therapeutische Interventionen. Dabei soll insbesondere auf eine potenzielle Dissoziation von affektiver und kognitiver Symptomatik geachtet werden. Eine sorgfältige diagnostische Identifizierung der kognitiven Symptomatik – insbesondere von Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen – zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung soll als Voraussetzung für eine angemessene Behandlung gefordert werden. In Bezug auf die therapeutischen Interventionen empfehlen Böker & Grimm (2012) die Entwicklung konzeptuell angepasster psychotherapeutischer Methoden nach dem Vorbild der „Neuropsychotherapie“ nach Grawe (2004), der „Neural Behavioral Therapy“ nach Siegle et al. (2007) oder Neurofeedbacktechniken zur Beeinflussung der Aktivität des ACC nach Weiskopf et al. (2003). Diese therapeutischen Ansätze zielen explizit auf beeinträchtigte neurobiologische Mechanismen bzw. spezifische Informationsverarbeitungsprozesse ab, und versuchen diese anhand ausgewählter Interventionen zu fördern. Wirksamkeitsstudien zu vergleichbaren therapeutischen Ansätzen und kognitiven Trainingsprogrammen sind jedoch rar. Bisher liefern zwei Studien Wirksamkeitsnachweise bezüglich einer kognitiven Leistungsverbesserung in verschiedenen kognitiven Bereichen (Elgamal et al., 2007; Naismith et al., 2010b). Siegle et al. (2007) konnten eine Verbesserung der Exekutivfunktionen sowie eine verstärkte Aktivierung des dorsolateralen Präfrontalkortex nach kognitivem Training belegen. Eine weitere Studie mit einer nicht ausschliesslich aus depressiven Patienten bestehenden Stichprobe konnte eine Normalisierung der Gedächtnisleistungen in der Patientengruppe ausweisen (Naismith et al., 2010a). Die nachgewiesenen funktionellen Verbesserungen in den erwähnten Studien legen die Vermutung nahe, dass neuropsychologische Störungen mit spezialisierten Trainingsprogrammen erfolgreich behandelt werden können. Es ist klar, dass für eine optimale Wirkung der beschriebenen therapeutischen Ansätze eine eingehende diagnostische Abklärung sowie eine anschliessende Triagierung an entsprechend ausgebildete Fachpersonen vorausgesetzt werden sollen. Diese Entwicklungen sind Schritte auf dem Weg zu einer individualisierten, störungsspezifischen, psychiatrischen Behandlung.

## **1.4 Einflussfaktoren auf kognitive Störungen bei Depressiven**

Die Befunde zu kognitiven Störungen bei depressiv Erkrankten sind zu heterogen, um eindeutige Aussagen über Auftreten, Dauer und Intensität von kognitiven Defiziten zu machen. Ein möglicher Grund liegt in der Vielzahl der potenziellen Moderatorvariablen. Folgende Einflussfaktoren werden in Erwägung gezogen:

- Psychiatrische Diagnose
- Schweregrad der Depression
- Krankheitsverlauf
- Medikation
- Alter
- Motivation und negative Feedbackeffekte
- Stimmungskongruente Verzerrung der Informationsverarbeitung
- Weitere Einflussfaktoren

### **1.4.1 Psychiatrische Diagnose**

Die Klassifikation der psychiatrischen Diagnose hängt u.a. von der Erfahrung des diagnostizierenden Arztes und vom verwendeten Klassifikationssystem (DSM-IV, ICD-10 oder ältere Versionen) ab. Dadurch können Probleme mangelnder Vergleichbarkeit entstehen. Ferner unterscheiden einige Autoren in Studien zu kognitiven Beeinträchtigungen nicht zwischen unipolaren und bipolaren Depressionen (Frasch et al., 2000; Tham et al., 1997), während andere Forschungsteams ausgewählte Subgruppen von Depressiven untersuchen (Paradiso et al., 1997). In Studien mit remittierten Depressionspatienten kommen verschiedene Fragebögen und Cutoff-Werte zum Einsatz. Ferner gelten unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der komorbiden Diagnosen (Elliott, 2002).

Die Befundlage zum Einfluss einer unipolaren vs. bipolaren affektiven Störung auf kognitive Funktionen ist heterogen (Szesny, 2012). Ein direkter Vergleich zwischen unipolaren und bipolaren Patienten in einer aktuellen depressiven Episode lieferte uneindeutige Ergebnisse (Maalouf et al., 2010). So konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen und einer gesunden Kontrollgruppe bzgl. Exekutivfunktionen, Vigilanz und Kurzzeitgedächtnisleistungen nachgewiesen werden, im Bereich der Vigilanz zwischen bipolaren und Gesunden hingegen schon. Eine ähnliche Studie von Tham et al. (1997) mit unipolaren und bipolaren Patienten in der akuten Krankheitsphase (depressiv bzw. manisch) zeigte bei der bipolaren Gruppe mehr kognitive Störungen. Andere Forscher fanden keine Unterschiede zwischen den verschiedenen affektiven Störungen (Massmann et al., 1992). Die Exekutivfunktionen scheinen bei bipolaren Patienten im Vergleich zu unipolaren stärker beeinträchtigt zu sein

(Borkowska & Rybakowski; 2001). Zudem wiesen Drevets et al. (1997) bei Patienten mit einer unipolaren Störung eine Volumenverminderung der grauen Substanz im Präfrontalkortex um 39% nach, gegenüber Patienten mit bipolarer Störung um 48%. Die Subgruppe der unipolar Erkrankten mit melancholischer Depression<sup>1</sup> wurde in einer Studie von Moffoot et al. (1994) morgens und abends untersucht. Damit konnte der Einfluss des typischen Morgentiefs der melancholischen Depression nachgewiesen werden, nämlich, dass Patienten des melancholischen Typs abends bessere kognitive Leistungen erbrachten, welche sich von der gesunden Kontrollgruppe kaum unterschieden. Eine Erklärung für die Heterogenität dieser Befunde könnte in der Vielzahl und Unterschiedlichkeit der diagnostischen Subgruppen liegen. Zudem ist es unmöglich, in Patientengruppen alle relevanten konfundierenden Variablen kontrollieren zu können (Porter et al., 2007).

#### **1.4.2 Schweregrad der Depression**

Die Meta-Analysen von Austin et al. (2001) und McDermott & Ebmeier haben ergeben, dass ein Teil der Heterogenität der Befunde zu kognitiven Störungen bei MDD Patienten auf den unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung zurückgeführt werden kann. Einige Befunde fanden Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und den kognitiven Störungen (Austin et al., 1992; Brodaty et al., 2003; Elderkin-Thompson et al., 2003; Goodwin, 1997; Porter et al., 2003; Taylor et al., 2002), während andere Untersuchungen keine entsprechenden Korrelationen zeigen konnten (Abas et al., 1990; Degl'Innocenti et al., 1998; Elliott et al., 1996). Bei der melancholischen Depression bzw. der depressiven Störung mit somatischem Syndrom, korrelierte das Ausmass der Symptombelastung mit erhöhten allgemeinen kognitiven Beeinträchtigungen (Austin et al., 1999). Withall et al. (2010) wiesen in einer Längsschnittuntersuchung nach, dass depressive Patienten unterschiedliche kognitive Leistungsdefizite aufwiesen, abhängig davon, ob sie eine Depression vom melancholischen oder vom nicht-melancholischen Typ hatten. Depressive ersten Types litten stärker und länger unter Exekutivfunktionsstörungen.

Eine grosse Zahl von Untersuchungen berichtet über Korrelationen zwischen dem Schweregrad der Depression und Exekutivfunktionen (Fossati et al.; 2002; Naismith et al., 2003; Ravnkilde et al., 2003). Kertzman et al. (2010) konnten diesen Zusammenhang im Stroop Test nicht bestätigen. Bei einer Stichprobe von jungen Depressiven korrelierte die Depressions schwere mit dem Ausmass der gestörten Exekutivfunktionen und einer verminderten kogniti-

---

<sup>1</sup> Früher als endogene Depression bekannt, im angelsächsischen Raum bekannt unter „melancholia depression“ und im deutschen Sprachraum als „somatisches Syndrom“ bekannt, bezeichnet der Ausdruck eine Form von Depression, die gekennzeichnet ist durch eine dominante vegetativ-körperliche Symptomatik, wie psychomotorische Auffälligkeiten oder Gewichtsverlust (Parker et al., 1996). Diese Form der Depression steht der nicht-melancholischen oder reaktiven Form der Depression gegenüber.

ven Verarbeitungsgeschwindigkeit, nicht aber mit Gedächtnisdefiziten (Cataldo et al., 2005). Die ‚updating‘-Leistung, welche zu den Exekutivfunktionen gezählt wird, scheint mit zunehmender Anzahl an Hospitalisationen und ausgeprägterem Schweregrad der Depression abzunehmen (Harvey et al., 2004). Eine aktuelle Meta-Analyse von McDermott et al. (2009) zum Einfluss der Depressionsschwere ergab, dass eine Zunahme der depressiven Symptomatik mit verminderten Leistungen im episodischen Gedächtnis, einer reduzierten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Defiziten der Exekutivfunktionen einhergeht. Schliesslich kommt eine Metaanalyse von Austin et al. (2001) zum Schluss, dass sich die Anzahl der Befunde, die für und wider einen Zusammenhang zwischen dem Depressionsschweregrad und dem Ausmass der kognitiven Störungen in etwa die Waage halten.

### **1.4.3 Krankheitsverlauf**

Der Krankheitsverlauf einer Depression ist eng verknüpft mit deren Schweregrad. Aspekte, die mit dem Krankheitsverlauf in Verbindung gebracht werden, sind das Ersterkrankungsalter, die Anzahl der depressiven Episoden, die Dauer der Hospitalisierungen sowie der Verlauf nach einer Remission.

#### *Ersterkrankungsalter*

Bei Untersuchungen zum Ersterkrankungsalter wird meist zwischen frühem und spätem Krankheitsbeginn unterschieden, wobei die Grenze um das 60. Lebensalter gezogen wird. Patienten mit einer sogenannten ‚late onset depression‘ zeigen ein höheres Ausmass an kognitiven Beeinträchtigungen (Herrmann et al., 2007) als solche mit einer früh beginnenden Depression. Die Untersuchungen von Beblo (1999) bestätigen diesen Zusammenhang von Ersterkrankungsalter und neuropsychologischen Testvariablen, insofern dass ein höheres Ersterkrankungsalter mit schlechteren Testleistungen einherging.

#### *Anzahl depressiver Episoden*

Neuropsychologische Defizite treten sowohl bei Patienten mit einer einzelnen Episode (Marcos et al., 1994) als auch bei solchen mit mehreren Episoden auf. Die Forschungsbefunde lassen aber einen Zusammenhang zwischen Anzahl depressiver Episoden und Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen vermuten. So beobachteten Tham et al. (1997) ausgeprägtere Leistungseinbussen in Bereichen der allgemeinen Intelligenz, der räumlich-konstruktiven Fertigkeiten, des visuellen Scanning und der kognitiven Flexibilität in Abhängigkeit der Episodenanzahl. Patienten mit einer höheren Anzahl depressiver Episoden litten unter grösseren kognitiven Beeinträchtigungen. Der Zusammenhang zwischen Anzahl depressiver Episoden und Ausmass der kognitiven Störungen konnte recht gut repliziert werden (Bhardwaj et al., 2010; Deckersbach et al., 2004; Kennedy et al., 2004; Kessing, 1998; Paelecke-Habermann et al.,



2005; Stordal et al., 2005). Die Anzahl depressiver Episoden korrelierte auch mit Störungen einzelner kognitiver Bereiche, so beispielsweise mit Defiziten der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Beats et al., 1996) oder mit Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen (Stordal et al., 2005). In einer gross angelegten Längsschnittsstudie untersuchten Kessing et al. (1998) Patienten 19-25 Jahre nach Aufnahme in eine Klinik und verglichen deren kognitive Leistungen mit einer gesunden Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass die Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung gegenüber den Gesunden stärker beeinträchtigt waren als Patienten mit nur einer einzelnen depressiven Episode. Ein Zusammenhang zwischen Episodenanzahl und Ausmass der kognitiven Belastung ergab sich auch innerhalb der Patientengruppe. Diese Befunde stehen im Einklang mit ähnlichen Untersuchungen von Paelecke-Habermann et al. (2005) und Bhardwaj et al. (2010).

#### *Dauer der Hospitalisierung*

Die Gesamtdauer der bisherigen Hospitalisierungen gibt einen Hinweis auf die Depressionschwere im Verlauf. Untersuchungen von Rohling et al. (1993) und Elliott et al. (1996) konnten die Vermutung erhärten, dass stationär behandelte Depressive ausgeprägtere kognitive Störungen aufweisen als ambulant behandelte. Trotzdem unterlassen es viele Studien, die Dauer der Hospitalisierungen zu kontrollieren. So korrelierte die Anzahl stationärer Behandlungen bei jüngeren Depressiven mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen, während keine der anderen Variablen (Schweregrad der Depression, Krankheitsdauer, Alter, Ersterkrankungsalter, Medikamenteneinnahme) signifikante Zusammenhänge ergab (Purcell et al., 1997). Dies könnte als Hinweis zur prognostischen Validität kognitiver Störungen für den Krankheitsverlauf interpretiert werden.

#### *Verlauf nach Remission*

Wie bereits in Kapitel 1.3 ausführlich dargestellt, ist die Befundlage zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen remittierter Depressiver heterogen. Während sich bei einem Teil der Erkrankten die kognitive Symptomatik in der Remission auf ein gesundes Niveau erholt (Beats et al., 1996; Beblo, 1999; Biringer et al. 2007), zeigt sich bei anderen Patienten eine Dissoziation depressiver und kognitiver Symptome. Diese letzteren Patienten leiden auch in Remission weiterhin unter neuropsychologischen Einschränkungen. Insbesondere betroffen scheinen die Bereiche Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen zu sein (Fossati et al., 2002; Grant et al., 2001; Hammar et al., 2003a; Nakano et al., 2008; Paradiso et al., 1997; Portella et al., 2003; Reischies et al., 2000; Tham et al., 1997; Westheide et al., 2007). In einer Längsschnittsstudie von Hammar et al. (2003a), die Patienten während einer depressiven Phase und sechs Monate danach untersuchte, konnte keine Verbesserung der visuellen Diskriminationsleistung festgestellt werden, trotz signifikanter Abnahme der Depressionsschwere. Analog dazu fanden Portella et al. (2003) bei remittierten Patienten nach 12 Monaten keine Verbesserung der kog-

nitiven Leistungen, mit Ausnahme des Punktwertes in der MMSE („Mini-Mental State Examination“). Während einige Forscherteams bei remittierten Patienten eine partielle Remission der kognitiven Defizite beobachteten (Abas et al., 1990; Beats et al., 1996; Tarbuck & Paykel, 1995; Williams et al., 2000), fanden Tham et al. (1997) bei Patienten mit rezidivierender Depression auch zwischen den Episoden kognitive Leistungsdefizite. Die Hypothese, dass persistierende kognitive Symptome in Remission als Prädiktor für ein erhöhtes Wiedererkrankungsrisiko fungieren könnten, wird kontrovers diskutiert. Alexopoulos et al. (2000) konnten bei älteren, remittierten Patienten anhand des Ausmasses der exekutiven Defizite das Wiederauftreten depressiver Symptome nach zwei Jahren voraussagen. Auf der Suche nach geeigneten Vulnerabilitätsmarkern für die (Wieder-)Erkrankung an einer Major Depression werden Defizite der Daueraufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen als potenzielle Bereiche gehandelt, da diese bei remittierten Patienten auch bei Kontrolle der residuellen Depressionssymptome im Subthreshold-Bereich nachweisbar waren (Majer, 2003; Porter et al., 2003; Weiland-Fiedler et al., 2004; Clark et al., 2005; Böker & Grimm, 2012).

#### **1.4.4 Medikation**

Die Erforschung des Einflusses von Psychopharmaka auf kognitive Funktionen bei depressiv Erkrankten gestaltet sich insofern als methodologische Knacknuss, dass ein Medikament direkten oder indirekten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit nehmen kann. Es wird angenommen, dass v.a. eine indirekte Beeinflussung über psychopathologische Funktionen stattfindet (Szesny, 2012). Dass bei vielen Studien unklar bleibt, ob medizierte oder unmedizierte Patienten untersucht worden sind, erschwert es, diese für Erkenntnisse über den Einfluss von Medikamenten auf kognitive Funktionen zu nutzen. Zudem wird die Dosierung der Medikation mit dem Schweregrad der Depression konfundiert. So lassen sich Studien mit unmedizierten Patienten, welche oft eine mittelgradige Depressionsschwere aufweisen, nicht problemlos mit stationär behandelten Patienten vergleichen, welche oft unter einer schweren Ausprägung der Erkrankung leiden (Erickson et al., 2005; Porter et al., 2003).

Für unterschiedliche Psychopharmakagruppen ergibt die Befundlage ebenfalls ein uneinheitliches Bild. Nur wenige Untersuchungen konnten keinen Einfluss der Medikation auf neuropsychologische Testergebnisse bei Depressiven nachweisen (Reischies, 1993). Im Folgenden werden die Ergebnisse nach Klasse der Psychopharmaka dargestellt:

- Antidepressiva
  - Trizyklika
  - SSRI (selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer)
  - moderne Antidepressiva

- Benzodiazepine
- Neuroleptika

*Antidepressiva* lassen sich aufgrund ihrer Wirkweise unterscheiden in Trizyklika, SSRI, SNRI und Mao-Hemmer (Monoaminoxidasehemmer). Tsourtos et al. (2002) konnten bei jungen Patienten keinen Einfluss der Antidepressiva auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit feststellen. Unmedizierte Patienten mit unipolarer Depression zeigten jedoch eine verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber medizierten Patienten. Szesny (2012) vermutet, dass bei der „Beurteilung der Einflüsse von Psychopharmaka auf kognitive Leistungen insbesondere die Differenzierung hinsichtlich psychomotorischer Nebenwirkungen (dämpfend, neutral oder antriebssteigernd) von Bedeutung ist“ (Szesny, 2012, S.30). Die Dosierung der Antidepressiva korreliere mit dem Ausmass der beobachteten kognitiven Einbusse (Amado-Boccaro et al., 1995).

*Trizyklika* werden mit einer psychomotorisch dämpfenden (anticholinergen) Wirkung assoziiert und scheinen eine eher unspezifische Beeinträchtigung kognitiver Funktionen zu bewirken (Szesny, 2012). Die Befunde zu den kognitiven Nebenwirkungen von Trizyklika im Einzelnen sind jedoch heterogen. Während einige Untersuchungen keinen Einfluss der Medikation auf kognitive Funktionen aufzeigen konnten (Abas et al., 1990; Brown et al., 1994; Reischies et al., 2000), verzeichneten andere eine verminderte Informations-Verarbeitungsgeschwindigkeit (Rohling et al., 1993; Thompson et al., 2000) oder gar positive Effekte der antidepressiven Medikation (Gerhard & Hobi, 1984; Sternberg et al., 1976). In einer Studie zum Einfluss von Antidepressiva auf die Fahrtüchtigkeit zeigten Trizyklika ungünstigere Effekte auf die selektive Aufmerksamkeit und die visuelle Orientierung gegenüber neueren Antidepressiva (Brunnauer et al., 2003).

#### *SSRI (selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer)*

Antidepressiva der Klasse SSRI bewirken üblicherweise eine psychomotorische Aktivierung, ohne dabei die kognitiven Funktionen zu behindern. Es wird gar von Verbesserungen der Exekutivfunktionen (Constant et al., 2005), des Gedächtnisses (Battista-Cassano et al., 2002; Levkowitz et al., 2002), der Aufmerksamkeit (Battista-Cassano et al., 2002) und einer Verminderung der psychomotorischen Verlangsamung (Constant et al., 2005) berichtet. Umgekehrt scheinen depressive Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen nicht auf Fluoxetin anzusprechen (Dunkin et al., 1999). Bei älteren Patienten können sich SSRI aber vermehrt negativ auf die Kognition auswirken (Lane and O'Hanlon, 1999).

*Moderne Antidepressiva* beeinflussen gezielter nur bestimmte Neurotransmitter-Systeme. Ferner soll ihr Hauptvorteil im Vergleich zu den Trizyklika die fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen sein, was sich günstig auf die kognitiven Funktionen auswirkt. Von den neueren Antidepressiva wird gar behauptet, keine kognitiven Nebenwirkungen zu besitzen (Broocks et

al., 2000; Mirzalan et al., 2000; Peretti et al., 2000). Die Einnahme von selektiven Noradrenalin-/Dopamin Wiederaufnahmehemmern (NDRI) wie Bupropion schien mit Verbesserungen in kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit zu korrelieren (Herrera-Guzmán et al., 2008), während selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) wie Reboxetin mit Verbesserungen in kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit einhergingen (Fergusson et al., 2003). Kognitive Funktionen von remittierten Depressiven, die in der Akutphase mit SNRI behandelt wurden, verbesserten sich über 6 Monate verglichen mit einer unmedizierten Kontrollgruppe (Herrera-Guzmán et al., 2010).

*Benzodiazepine* werden häufig zu Beginn der Behandlung an depressiv Erkrankte verschrieben, um Symptome wie Angst, innere sowie motorische Unruhe zu reduzieren. Die Sedierung durch Benzodiazepine scheint sich bei kurzfristiger Abgabe negativ auf Aufmerksamkeitsprozesse auszuwirken (Buffett-Jerrott & Stewart, 2002). Bei längerfristiger Behandlung scheint sich dieser Befund zu relativieren. Gedächtnisdefizite wurden in jedem Fall beschrieben. Die Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen korrelierte – verglichen mit gesunden Probanden – mit kognitiven Leistungseinbußen in allen untersuchten Bereichen, wie aus einer Meta-Analyse von Barker et al. (2004) hervorgeht. Dieselben Autoren vermuten jedoch, dass sich nach Absetzen der Benzodiazepine eine leichte Verbesserung der kognitiven Leistungen einstellt, welche allerdings nicht an das Niveau der gesunden Kontrollgruppe herankommt (Barker et al., 2005). Letzterer Befund könnte einen Beitrag zur Erklärung gewisser kognitiver Residualsymptome liefern.

*Neuroleptika* kommen bei therapieresistenten Patienten im Rahmen einer sogenannten Augmentierungsstrategie oder bei einer psychotischen Depression zum Einsatz. Die Wirkung von Neuroleptika auf kognitive Funktionen wurde bisher nur bei Schizophreniepatienten untersucht. Die Ergebnisse fallen widersprüchlich aus. Aufgrund von älteren Arbeiten zu dem Thema kann jedoch eine negative Wirkung vermutet werden (Medalia et al., 1988; Mortimer, 1997). Bei den modernen, atypischen Neuroleptika sprechen die Befunde für eine Verbesserung oder Beibehaltung des kognitiven Leistungsniveaus (Meltzer & McGurk, 1999). Eine jüngere Meta-Analyse von Mishara & Goldberg (2004) kommt ebenfalls zum Schluss einer moderaten Verbesserung der meisten kognitiven Funktionen.

#### **1.4.5 Alter**

Neuropsychologische Beeinträchtigungen bei älteren Depressionspatienten werden häufig nachgewiesen (Beats et al., 1996; Elliott et al., 1996). Befunde aus zahlreichen Studien haben ergeben, dass auch bei gesundem Altern ein Nachlassen der kognitiven Leistungen zu beobachten ist (Drag & Bieliauskas, 2010). Insbesondere das Arbeitsgedächtnis und die kogniti-

ve Verarbeitungsgeschwindigkeit sind davon betroffen. Somit wird das Alter per se zu einer konfundierenden Variablen bei der Untersuchung von kognitiven Defiziten depressiv Erkrankter. Die meisten Studien berücksichtigen diesen Umstand und ziehen das Alter als Kontrollvariable hinzu (Austin et al., 2001; Robbins et al., 1994). Portella et al. (2003) halten kognitive Defizite für ein typisches Charakteristikum der Alters-Depression. Diese seien auch in der Remission vorzufinden und unabhängig von der Response-Rate der Pharmakotherapie. Die Frage, inwiefern kognitive Störungen der Altersdepression mit der Entwicklung einer demenziellen Erkrankung assoziiert sind, konnte bisher nicht abschliessend beantwortet werden. Eine Meta-Analyse von Burt et al. (1995) brachte jedoch einen kontraintuitiven Effekt hervor, nämlich dass junge Depressive eher an Gedächtnisproblemen leiden. Nakano et al. (2008) untersuchten remittierte, unmedizierte Depressive auf Altersunterschiede hin und fanden, dass exekutive Dysfunktionen bei älteren depressiven Patienten von vaskulären Läsionen beeinflusst werden. Der Einfluss des Alters scheint am grössten bei verbalen Lernaufgaben (Fossati et al., 2002), Exekutivfunktionen und Gedächtnisaufgaben (Kramer-Ginsberg et al., 1999). Trichard et al. (1995) konnten kognitive Residualsymptome in Wortflüssigkeit nachweisen bei älteren remittierten Depressiven im Vergleich zu jüngeren Patienten. In einer Untersuchung zum Einfluss des Alters in Bezug auf die Diagnose (vier Gruppen: jüngere und ältere Patienten, unipolar vs. bipolar) wiesen Burt et al. (2000) nach, dass ältere Patienten mit bipolarer Störung die relativ schlechtesten neuropsychologischen Testleistungen erbrachten. Zusammenfassend kann vermutet werden, dass nicht alle beobachteten kognitiven Beeinträchtigungen bei älteren Patienten primär mit der Depression zusammenhängen, sondern z.T. erklärbar sind durch komorbide Störungen, die mit dem Alter assoziiert werden, oder durch gesunde Alterungsprozesse.

#### **1.4.6 Motivation und negative Feedbackeffekte**

*Motivation.* Der Einfluss von Motivation auf jede mit Anstrengung verbundene Testleistung ist wohl unbestritten. Bei depressiv Erkrankten geht man im Rahmen der Theorie der erlernten Hilflosigkeit (Seligman, 1974) davon aus, dass ihre Motivation herabgesetzt ist. So wird denn auch vermutet, dass eine verminderte Motivation für mangelnde Leistungen in kognitiven Tests verantwortlich gemacht werden könnte (Elliott, 1998; Schmand, 1994).

*Negative Feedbackeffekte.* Neuropsychologische Befunde haben ergeben, dass die beobachteten exekutiven Funktionsdefizite teilweise durch eine abnorme Reaktion auf negatives Feedback oder auf Fehlerrückmeldungen erklärt werden können. Dementsprechend konnte nachgewiesen werden, dass depressiv Erkrankte direkt nach negativen Rückmeldungen Verhaltensauffälligkeiten bzgl. ihrer Testleistungen aufwiesen (Elliott et al., 1996, 1997; Murphy

et al., 2003; Pizzagalli et al., 2006). Dazu haben insbesondere Elliott et al. (1996, 1997, 1998) Untersuchungen durchgeführt, in denen Depressive, Gesunde und drei weitere Patientengruppen (Parkinson, Schizophrenie, Temporallappenläsionen) Rückmeldungen über die Qualität der von ihnen absolvierten neuropsychologischen Testaufgaben erhielten. Dabei schnitten die Patientengruppen in allen Aufgaben schlechter ab als die Kontrollgruppe der Gesunden. Depressive zeigten als einzige Gruppe nach einer missglückten Aufgabe eine signifikante Häufung weiterer Misserfolge. Diese Befunde stehen im Einklang mit unabhängigen Studien, die besagen, (1) dass Depressive die relative Bedeutung ihres Versagens überschätzen (Wenzlaff & Grozier, 1988), (2) dass Depressive Mühe dabei haben, misserfolgsorientierte Gedanken zu unterdrücken (Conway et al., 1991), und (3) dass Depressive nach negativem sozialen Feedback häufig in eine gedrückte Stimmung geraten (Henriques & Leitenberg, 2002). Dies deutet auf ein depressionsspezifisches Defizit im Umgang mit negativem Feedback hin, nämlich dass Depressive Fehlerrückmeldungen oder negatives Feedback weniger gut benutzen können, um nachfolgende Leistungen positiv zu beeinflussen. Clark et al. (1999) weist in diesem Zusammenhang auf die andauernden negativen kognitiven Schemata bei einer Depression und die damit zusammenhängenden Störungen der Verarbeitungsprozesse hin (Clark et al., 1999).

Im Gegensatz dazu ist aus der kognitiven Psychologie und der Neurowissenschaft bekannt, dass Fehlermeldungen und aufgabenrelevantes Feedback zu Adaptationsbemühungen mit Leistungssteigerung führen können (Gauggel et al., 2000; Laming, 1979; Rabbitt, 1966; Tucker et al., 2003). So reagieren Gesunde auf eine Fehlermeldung oder ein negatives Feedback üblicherweise mit einer erhöhten Genauigkeit, aber mit verminderter Geschwindigkeit. Diese Fehleranpassungsleistung wird „Rabbitt/Laming Effekt“ genannt, nach Laming (1979) und Rabbitt (1966). Gratton et al. (1992) konnte bei Gesunden zudem eine verringerte Anzahl von Fehlern beobachten.

Depressive Patienten zeigten insbesondere bei Aufgaben zu exekutiven Funktionen (Simon und Stroop Tests) eine erhöhte Fehlerquote direkt im Anschluss auf gemachte Fehler (Holmes & Pizzagalli, 2007). Zudem korrelierte die Ausprägung der Depressionssymptome mit einer erhöhten Reaktionszeit direkt nach einer missglückten Aufgabe. Bei der „Turm von London“-Aufgabe, welche exekutive Planungsstrategien untersucht, zeigte sich in zwei ähnlichen Untersuchungen bei Depressiven ein vergleichbares Ergebnis. Im Anschluss auf eine Fehlermeldung gelang es depressiv Erkrankten nicht, ihre Leistungen durch zusätzliche Anstrengung zu verbessern, sondern sie zeigten eine massive Verschlechterung der Testleistung (Beats et al., 1996; Fossati et al., 2002). Bei der „Iowa Gambling Task“, welche das Entscheidungsverhalten im Anschluss an positive/negative Rückmeldungen untersucht, unterschieden sich die Leistungen depressiv Erkrankter nicht von denen einer gesunden Kontrollgruppe (Dalgleish et

al., 2004; Dunn, 2002). Dies kann so interpretiert werden, dass die erhöhte Sensitivität im Zusammenhang mit negativem Feedback der MDD Patienten dazu geführt hat, dass diese negativ behaftete Stimuli besonders vermieden haben, was genau dem Ziel des Tests entspricht. In einer Untersuchung von Murphy et al. (2003) wurden depressive Patienten und gesunde Probanden auf den Einfluss von Feedback auf die Testleistung getestet. Bei einer visuellen Diskriminationsaufgabe wurden wahrheitsgetreue und falsche Rückmeldungen in einem 80-20 Verhältnis alterniert. In einer zweiten Aufgabe zum räumlichen Arbeitsgedächtnis erhielten die getesteten Personen entweder gar kein oder ein korrektes, u.U. hilfreiches Feedback. Die Studie kam zum Schluss, dass die MDD Patienten in der Aufgabe mit irreführendem Feedback mehr Fehler machten und sich von den falschen negativen Rückmeldungen aus ihrem Konzept bringen liessen. In der zweiten Aufgabe, in der nur korrekte Rückmeldungen vergeben wurden, konnten die Depressiven das korrekte negative Feedback gleichermassen nutzen wie die gesunde Kontrollgruppe, jedoch bei einer erhöhten Fehlerzahl in der schwierigsten Stufe der Arbeitsgedächtnis-Aufgabe.

Nur wenige Untersuchungen konnten bei Depressiven keinen Einfluss negativen Feedbacks auf die nachfolgende Aufgabenbearbeitung zeigen (Purcell et al., 1997; Shah et al., 1999). Es kann angenommen werden, dass sich neuropsychologische Tests hinsichtlich ihrer Beeinflussbarkeit durch depressionsspezifische Sensitivität auf negatives Feedback und motivationale Faktoren (Austin et al., 2001) unterscheiden.

#### **1.4.7 Stimmungskongruente Verzerrungen in der Informationsverarbeitung**

In der Literatur werden zwei Phänomene zum Zusammenhang von Gedächtnis und Stimmung beschrieben, nämlich Stimmungskongruenz ('mood congruity') und stimmungabhängiges Gedächtnis ('mood-state-dependant memory'). Unter Stimmungskongruenz verstehen Bower et al. (1981) die Eigenart, dass Gesunde verbesserte Gedächtnisleistungen zeigen, wenn die Emotionsqualität des Lerninhaltes mit der Stimmung der sich erinnernden Person übereinstimmt. Der Begriff des stimmungabhängigen Gedächtnisses beschreibt das Phänomen, dass Gesunde verbesserte Gedächtnisleistungen zeigen, wenn sich die Emotionsqualität beim Lernen und beim Abrufen des Gelernten entspricht. Die beiden Konzepte sind bei Gesunden gut belegt. Einige Untersuchungen konnten belegen, dass sich Depressive besser an negative Inhalte erinnern können als an positive (Blaney, 1986; Leppanen, 2006). Während sich die beiden Konzepte in erster Linie bei expliziten Gedächtnisaufgaben verdeutlichen, konnte Watkins (1996) den Effekt für implizite Gedächtnisinhalte nachweisen, indem er dazu Primingaufgaben benutzte. So fielen Priming-Leistungen von Depressiven bei negativen Worten besser aus als bei positiven, während bei der gesunden Kontrollgruppe der gegenteilige

Effekt zu beobachten war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Murphy et al. (1999), wobei sie bei manischen Patienten einen Bias für positive Inhalte feststellen konnten. Im Stroop Test offenbarten depressive Patienten bei negativen Begriffen (gegenüber neutralen oder positiven) einen erhöhten Interferenzeffekt (Segal et al., 1995). Die verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit bei negativen Stimuli könnte mit einer verstärkten Appetenz negativer Inhalte für depressiv Erkrankte zusammenhängen. Zu ähnlichen Befunden kamen Erickson et al. (2005), indem sie unmedizierte Depressive mit einer affektiven Go/Nogo-Aufgabe untersuchten und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei wurde das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigung kontrolliert. Depressive zeigten bei positiven Stimuli eine höhere Anzahl an Auslassungsfehlern, während sie schneller auf negative Stimuli reagierten. Bei den Gesunden zeigte sich der umgekehrte Effekt. Die Befunde unterstreichen, dass MDD Patienten bei emotional gefärbten Inhalten einem stimmungskongruenten Bias unterliegen, welcher Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen sowie Reaktions- und Verarbeitungs-Geschwindigkeit beeinflussen kann.

#### **1.4.8 Weitere Einflussfaktoren**

Eine Untersuchung von Watkins und Brown (2002) beschäftigt sich mit der Frage, inwiefern *pathologisches Grübeln* bei Depressiven kognitive Funktionen, insbesondere Exekutivfunktionen beeinflusst. Dazu mussten Personen mit und ohne MDD Diagnose in einer Aufgabe unter zwei Bedingungen Zahlen generieren. In der ersten Bedingung wurde Grübeln induziert („Denken Sie darüber nach, was Ihre Gefühle zu bedeuten haben“), während in der zweiten Bedingung ein neutraler Satz präsentiert wurde („Denken Sie über die Form eines großen schwarzen Regenschirms nach“). Die Ergebnisse zeigten, dass die von Depressiven generierten Zahlenreihen nach stereotypem Muster verliefen, z.B. 2, 3, 4, etc. Daraus schlossen die Forscher auf einen signifikanten Grübeleffekt bei den depressiv Erkrankten gegenüber der Kontrollgruppe. Weiter vermuteten sie eine vorübergehende Beeinträchtigung in Abhängigkeit von Interferenzen mit der mentalen Beschäftigung.

In einer Meta-Analyse kamen Baglioni und Kollegen (2012) zum Schluss, dass Personen, die an Insomnia leiden, ein höheres Erkrankungsrisiko für eine Depression haben. Bei Depressiven gehören Schlafstörungen zu den häufigsten Symptomen. Die damit verbundene Müdigkeit könnte erhöhte kognitive Leistungsdefizite während einer depressiven Episode erklären (Whitehead 1973). Als Folge davon wurde eine verminderte Vigilanz (Daueraufmerksamkeit) beschrieben (Byrne, 1977; Malone & Hemsley, 1977). Effekte der Erschöpfung und Müdigkeit bei depressiven Patienten können mächtige konfundierende Einflussvariablen auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausüben (Reischies & Neu, 2000). Lange Tests, die ein grosses Ausmass



an Konzentration verlangen, könnten ein Artefakt während einer depressiven Episode kreieren, da depressive Patienten in Remission ein geringeres Ausmass an Schlafstörungen und Erschöpfung aufweisen. Im Zusammenhang mit nonverbalen Lern- und Gedächtnistests weisen Behnken und Kollegen (2010) auf organisationale Strategien hin, die eine kompensierende und modulierende Funktion im Lernprozess übernehmen könnten.

Neben den erwähnten Einflussgrössen auf kognitive Leistungen depressiv Erkrankter können körperliche Erkrankungen, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen (Deuschle & Lederbogen, 2002) oder Diabetes mellitus als potenzielle Einflussfaktoren betrachtet werden (Prestele et al., 2003).

## **1.5 Neuere Depressionsmodelle zur Erklärung kognitiver Störungen bei Depressiven**

Die im Folgenden dargestellten Befunde aus neueren bildgebenden und kombinierten Studien stellen die zunehmend schwindende Brücke zwischen neuropsychologischer und neurobiologischer Forschung dar. Auf die Darstellung anderer Depressionsmodelle – wie kognitiv-lerntheoretische Konzepte oder genetische Einflussfaktoren – wird hier verzichtet.

### **1.5.1 Neurobiologische Korrelate der Depression**

Das depressive Krankheitsbild geht einher mit neuronalen Veränderungen in Struktur und Funktionalität. Dazu werden u.a. funktionelle, morphometrische (Volumenveränderungen), neurobiochemische (Neurotransmitter) und neuroendokrinologische Studien (Hormone) verwendet.

Zahlreiche neurowissenschaftliche Untersuchungen haben ergeben, dass eine Depression mit strukturellen und funktionellen Störungen von Präfrontalkortex und subkortikalen Regionen zusammenhängt (Elliott, 1998; Kennedy et al., 1997). Zu den dysfunktionalen fronto-subkortikalen Netzwerken gehören u.a. der dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC), der ventrolaterale Präfrontalkortex (VLPFC), das anteriore Cingulum (ACC), der Thalamus, das Striatum, die Basalganglien (BG), und der Hippokampus (Brody et al., 2001). Der Präfrontalkortex wird mit exekutiven Funktionen, Aufmerksamkeit und Planungsprozessen in Verbindung gebracht (Böker & Grimm, 2012). Im Folgenden werden einige Befunde zur veränderten Morphologie bei MDD Patienten dargestellt.

### 1.5.1.1 Morphologische Veränderungen bei Depressiven

Anhand von bildgebenden Verfahren konnten bei Depressive morphologische Veränderungen in neuronalen Regionen nachgewiesen werden. So deuten die Befunde bei MDD Patienten auf Volumenreduktionen im dorsolateralen und dorsomedialen Präfrontalkortex, in der subgenualen Region des anterioren Cingulums (ACC), in den Basalganglien (BG), und im Hippokampus hin (Brody et al., 2001), unabhängig von der momentanen Stimmung und Medikation (Botteron et al., 2002; Drevets et al., 1997).

*In kortikalen Regionen* konnte ein vermindertes Volumen im Frontallappen bei älteren Patienten mit einem späten depressiven Erkrankungsbeginn (late onset depression) beobachtet werden (Almeida et al., 2003; Kumar et al., 2000; Lai et al., 2000). Drevets et al. (1997) wiesen bei Patienten mit einer unipolaren Störung eine Volumenverminderung der grauen Substanz im Präfrontalkortex um 39% nach, gegenüber Patienten mit bipolarer Störung um 48%. Ferner fanden Rajkowska et al. (2003) eine verminderte Neuronendichte im ventro- und dorsolateralen Präfrontalkortex.

*Subkortikale Regionen* scheinen besonders betroffen zu sein von morphologischen Veränderungen. Bei Patienten mit rezidivierender depressiver Störung lässt sich ein vermindertes Volumen des Hippokampus nachweisen (Sheline et al., 1999; Videbech et al., 2004). Diesen Befund bestätigte eine Meta-Analyse von Campbell et al. (2006). Die Untersuchungen zur benachbarten Amygdala liefern widersprüchliche Ergebnisse. Während die Mehrzahl der Befunde für eine Volumenerweiterung der Amygdala spricht (Bremner et al., 2000; Frodl et al., 2002a, 2002b; Kronmüller et al., 2008; Weniger et al., 2006; Zou et al., 2010), berichten Sheline et al. (1998) von einer Volumenreduktion der Amygdala bei depressiv Erkrankten. Im Bereich der Basalganglien stehen die Befunde soweit im Einklang, dass von einer Volumenverminderung im Nucleus caudatus (v.a. bei late onset depression) sowie im Putamen (Parashos et al., 1998; Taylor et al., 2003) gesprochen wird. Auf dem Hintergrund, dass die Basalganglien mit motorischen Prozessen und exekutiven Funktionen, insbesondere mit kognitiver Flexibilität in Verbindung gebracht werden, vermuten Rogers et al. (1998) ein Defizit im frontostriatalen System besonders für die Subgruppe depressiver Patienten mit psychomotorischer Verlangsamung. Mayberg (2000) verweist ferner darauf, dass Erkrankungen der Basalganglien wie Parkinson oder Chorea Huntington oft mit einer depressiven Symptomatik im Zusammenhang stehen (Ueckermann et al., 2003).

Veränderungen der weissen Substanz gelten als „Indikator einer funktionellen Beeinträchtigung der Verbindungen zwischen kortikalen und subkortikalen Regionen“ (Majer, 2003, S. 28). Auffälligkeiten konnten vor allem bei bipolaren und älteren depressiven Patienten beobachtet werden (McDonald, 1999). Bei älteren depressiv Erkrankten korrelieren diese Auffälligkeiten der weissen Substanz mit Leistungsdefiziten in Wiedererkennung, Exekutivfunktio-

nen und Wortflüssigkeit. Zudem scheint bei älteren Depressiven das Ausmass subkortikaler Läsionen mit einer Volumenverminderung im orbitofrontalen Kortex zusammenzuhängen (Lee et al., 2003).

### 1.5.1.2 Funktionelle Veränderungen bei Depressiven: Hypofrontalität

Zur Untersuchung funktioneller Veränderungen bei depressiven Patienten werden bildgebende und kombinierte neuropsychologische / bildgebende Verfahren angewendet. Aus dem Vergleich der depressiv Erkrankten mit einer gesunden Kontrollgruppe lässt sich die funktionelle Aktivierung ableiten. Die Befunde der funktionellen Studien sind sich einig, dass bei MDD Patienten funktionelle Veränderungen vorwiegend in präfrontalen und subkortikalen Regionen auffällig sind. Folgende drei von Alexander et al. (1986) beschriebenen Regionen sind betroffen:

- Dorsolateraler präfrontaler Kortex (dorsolaterale prefrontal cortex / DLPFC)
- Orbitofrontaler Kortex (orbitofrontal cortex / OFC)
- Anteriores Cingulum (anterior cingulate cortex / ACC)

Abbildung 1.2 illustriert die Lokalisation der oben erwähnten Gehirnareale.

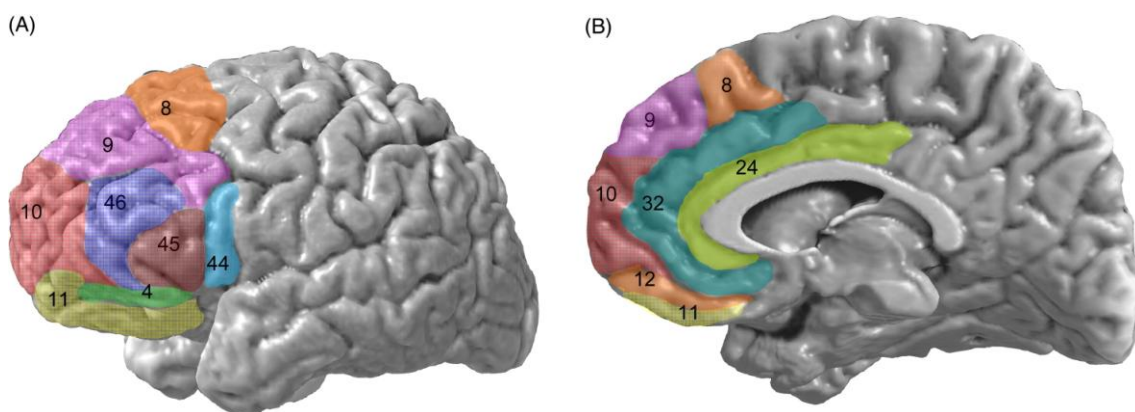


Abbildung 1.2: Laterale (A) und mediale (B) Gehirnan­sicht mit Brodman Arealen (BA). Orbitofrontaler Kortex = BA 11, 12, and 47; Dorsolateraler Präfrontalkortex = BA 8, 9, 10 und 46; Ventrolateraler Präfrontalkortex = BA 44 und 45; Medialer Präfrontalkortex = BA 8, 9, 10, 11, and 12. Anteriores Cingulum (ACC) = BA 24 and 32. (Quelle: Yang & Raine, 2009, S. 17)

### Kortikale Regionen

Teasdale et al. (1999) konnten nachweisen, dass der mediale Präfrontalkortex (zusammen mit dem anterioren Cingulum) eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Modulation von Emotionen spielt. Eine PET-Studie von Zald et al. (2002) belegte ferner, dass bei gesunden Probanden die Ruheaktivität im ventromedialen Präfrontalkortex (VMPFC) mit dem Ausmass negativer Affektivität korreliert ist. Bei depressiven Patienten konnte eine Hyperaktivierung im ventromedialen Präfrontalkortex und im anterioren Cingulum (Beauregard et al., 2007; Canli et

al., 2004; Lawrence et al., 2004; Surguladze et al., 2005) sowie eine Aktivierungsverminderung im linken DLPFC und eine Hyperaktivierung im rechten DLPFC (Mayberg, 2003; Phillips et al., 2003) beobachtet werden. Diese Befunde stehen im Einklang mit der Hypothese der präfrontalen Asymmetrie (Davidson et al., 200; Maeda et al., 2000; Sackeim et al., 1982), welche davon ausgeht, dass positive Emotionen eher mit Regionen des rechten PFC und negative Emotionen eher mit linken PFC-Regionen in Verbindung stehen (Davidson et al., 1999; Murphy et al., 2003; Wager et al., 2003).

Es wird gar von einer Dissoziation zwischen DLPFC (Hypoaktivierung) und VLPFC (Hyperaktivierung) bei akut depressiven Patienten ausgegangen (Brody et al., 2001). Kennedy et al. (2001) beobachteten eine Umkehr dieses Musters bei remittierten MDD Patienten. Eine Studie bei teilremittierten MDD Patienten von Walter et al. (2007) ergab übereinstimmende Ergebnisse, nämlich eine gesteigerte Aktivität im linken DLPFC Präfrontalkortex. Nach einer erfolgreichen Pharmakotherapie scheint sich das Muster einer dorsolateralen Hypoaktivität bei gleichzeitiger orbitofrontaler Hyperaktivität ebenfalls zu normalisieren (Drevets, 2000b). Die nachgewiesene metabolische Hypofrontalität bei Depressiven im Ruhezustand bleibt jedoch im Aktivitätszustand nicht immer bestehen (Davidson, 2002; Mayberg, 2002). Eine mögliche Erklärung dafür könnte die verminderte Zahl und Dichte der Glia Zellen bei Depressiven sein (Harrison, 2002).

Andere Studien fanden, dass depressive Patienten, die eine Exekutivfunktionsaufgabe lösen, eine Minderaktivierung des dorsolateralen und ventromedialen Präfrontalkortex aufweisen (Abercrombie et al., 1998; Fossati et al., 2002). Elliot et al. (1997) konnten mittels einer PET Untersuchung zeigen, dass die Testleistungen von Depressiven bei der „Turm von Hanoi“ Aufgabe gestört waren. Parallel dazu trat eine Minderaktivierung des Frontalkortex und des Striatum auf. Da der Präfrontalkortex in die Modulation des limbischen Systems involviert ist, ist bei einer Störung des PFC auch das limbische System betroffen (Kennedy et al., 1997). Veränderungen des Präfrontalkortex korrelieren mit dem Schweregrad des depressiven Krankheitsverlaufs (Kumar et al., 1998). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die mit der Krankheit zusammenhängenden Defizite der Exekutivfunktionen permanent sein oder gar im Krankheitsverlauf zunehmen könnten. Generell wird der Zustand der Hypofrontalität jedoch nicht als state-abhängig angesehen (Harrison, 2002; Drevets, 2000). Zudem weisen Befunde auf einen Zusammenhang zwischen der beobachteten Hypofrontalität und der Ausprägung der Negativsymptomatik (Galynker et al., 1998), dem allgemeinen Schweregrad der Erkrankung und den kognitiven Defiziten (Videbech et al., 2004) hin.

### *Subkortikale Regionen*

Das anteriore Cingulum (ACC) wurde in jüngster Zeit stark beforscht, da es als Knotenpunkt zwischen Emotion, Kognition und Verhalten gilt (Ho et al., 1996; Allman et al., 2001), wobei Hinweise existieren, die auf hemmende Effekte der beiden Systeme hinweisen. Neuro-Imaging- und neuropsychologische Studien stimmen miteinander überein, dass das anteriore Cingulum bei MDD Patienten tendenziell überaktiviert ist. Diese Hyperaktivierung des ACC bei MDD Patienten zeigt deutliche Korrelationen mit dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ausmass begleitender neuropsychologischer Defizite (Brody et al., 2001; Dunn et al., 2002; Kimbrell et al., 2002; Wagner et al., 2006). Devensky et al. (1995) schlagen vereinfachend eine Unterteilung des ACC in einen rostralen Bereich – zuständig für affektive Prozesse – und einen kaudalen Bereich – assoziiert mit kognitiven Prozessen. Es wird vermutet, dass eine Dysfunktion im ACC die Pathogenese der Depression (Ishizaki et al., 2008; Rogers et al., 2004b) und insbesondere Störungen exekutiver Funktionen am stärksten beeinflusst. ACC Dysfunktionen werden denn auch am zuverlässigsten mit dem Stroop Test gemessen (Ishizaki et al., 2008). Elliott (1998) vermutet, dass das dorsale anteriore Cingulum über den lateralen Präfrontalkortex Einfluss auf die Exekutivfunktionen ausübt. Parallel dazu soll das ventrale anteriore Cingulum über das erweiterte limbische System Gedächtnisfunktionen und Stimmung beeinflussen. Ferner haben Neuro-Imaging Studien ergeben, dass die Amygdala während einer Depression eine Hyperaktivierung erfährt (Davidson et al., 2002). Die von der Amygdala ausgehenden pathologischen Projektionen auf das ACC und den DLPFC beeinflussen damit ebenfalls die neuropsychologischen Dysfunktionen von MDD Patienten (Elliott et al., 1997; Drevets, 2000; Davidson et al., 2002). In einer neueren Meta-Analyse untersuchten Hasselbach et al. (2011) zehn ausgewählte MRI- bzw. PET-Studien mit dem Ziel, Hirnregionen zu identifizieren, welche während einer depressiven Episode Veränderungen aufweisen. Sie fanden bei Depressiven eine Volumenminderung der grauen Substanz in der Amygdala und im rechten parazingulären Kortex. Zudem konnte ein erhöhter Glukosemetabolismus im rechten subgenualen und prägenualen anterioren Cingulum festgestellt werden (Hasselbach et al., 2011). Ferner fanden die Forscher, dass die Dysfunktionalität des ACC bei Depressiven auch in der Remission anhält (Paelecke-Habermann et al., 2005; Ishizaki et al., 2008; Nakano et al., 2008). So wurde bei Depressiven in Remission bei Induktion trauriger Emotionen eine verminderte Aktivierung des ACC und des medialen orbitofrontalen Kortex (OFC) gemessen (Liotti et al., 2002). Andere Autoren fanden anhaltende Störungen bei remittierten Depressiven ebenfalls im PFC und der Amygdala (Drevets, 2000b; Harrison, 2002; Holthoff et al., 2004), was auf einen anhaltenden pathologischen Einfluss innerhalb fronto-subkortikaler Netzwerke hinweist. Die beobachtete Hyperaktivität der Amygdala scheint auch bis in die Remission anzuhalten (Drevets, 2000b; Harrison, 2002). Eine solche anhaltende Hyperaktivierung kann

Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen langfristig beeinflussen. Diese Befunde liefern Hinweise auf Trait-Marker bei einer potenziellen Subgruppe von Depressionspatienten, die sich durch eine erhöhte Erkrankungsvulnerabilität auszeichnen könnte.

In jüngeren Untersuchungen zeigte sich, dass erhöhte Aktivierungslevel in rostralen oder prägenualen Regionen des ACC als Prädiktoren für eine verbesserte Ansprache auf Antidepressiva (Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 1994; Pizzagalli et al., 2001) oder Schlafentzugsbehandlung (Wu et al., 1999) fungieren. Mayberg et al. (2005) ist es bei bisher therapieresistenten MDD Patienten gelungen, mittels tiefer Hirnstimulation ('deep brain stimulation' oder DBS) des subgenualen Cingulums (Brodmann Areal 25) eine deutliche Verbesserung der depressiven Symptomatik zu erreichen. Dieser Befund bestätigt die These, dass eine Aktivierung des ACC signifikant mit der Ausprägung der Depression und den auftretenden kognitiven Defiziten zusammenzuhängen scheint (Brody et al., 2001; Dunn et al., 2002; Kimbrell et al., 2002).

### **1.5.2 Das Netzwerkmodell der Depression**

Das Netzwerkmodell (Mayberg, 1997a, 2003) integriert funktionelle und hirnanatomische Befunde und basiert auf bildgebenden Studien. Im Kern postuliert es die funktionelle Dissoziation von ventralen und dorsalen Regionen und erklärt damit die Interaktion zwischen Emotion und Kognition. Das Modell schlägt drei Komponenten vor:

- (1) Die dorsale Komponente setzt sich aus neokortikalen (dorsolateraler Präfrontalkortex: DLPFC) und limbischen Strukturen zusammen und ist mehrheitlich für Aufmerksamkeit, Bewältigung kognitiver Aufgaben und Regulation affektiver Zustände verantwortlich. Bei Depressiven wurde eine verminderte metabolische Aktivität (Hypofrontalität) in dieser Komponente festgestellt, welche assoziiert wird mit depressiven Symptomen wie psychomotorische Verlangsamung, Apathie, Aufmerksamkeitsstörungen und Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen. Auf Abbildung 1.3 sind die Bereiche der dorsalen Komponente in blauer Farbe markiert.
- (2) Die ventrale Komponente besteht aus paralimbischen, subkortikalen Regionen (wie Hypothalamus, Insula und subgenuales Cingulum) und Hirnstammregionen. Diese Strukturen werden mit dem vegetativen Aspekt der depressiven Symptomatik wie Schlafstörungen, Appetitverlust oder anderen somatischen Symptomen in Verbindung gebracht. Auf Abbildung 1.3 sind die Bereiche der ventralen Komponente in roter Farbe markiert.
- (3) Die dritte Komponente bildet das rostrale anteriore Cingulum (RAC oder rCg). Laut Mayberg ist diese Struktur für eine störungsfreie Interaktion zwischen dorsaler und ventraler Komponente verantwortlich. Auf der Abbildung 1.3 ist das rostrale anteriore Cingulum in gelber Farbe mit 'rCg 24a' markiert.

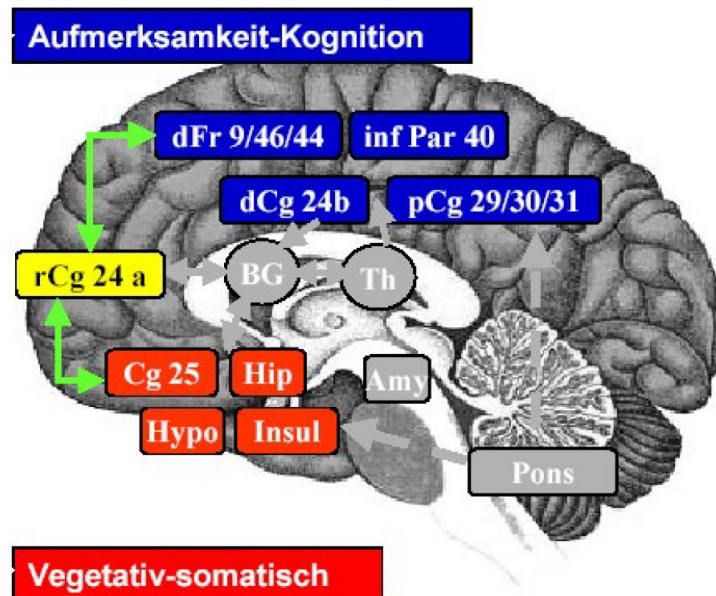


Abbildung 1.3. Depressionsmodell nach Mayberg et al. (1997, 2003). Depressionen resultieren nach diesem Modell aus der verminderten Aktivität einer dorsalen (blau) und der gesteigerten Aktivität einer ventralen (rot) Komponente. dFr = dorsolateral präfrontal; infPar = inferiorer Parietalcortex; dCG = dorsaler Gyrus Cinguli; pCG = posteriorer Gyrus Cinguli; die Zahlen entsprechen Brodman-Arealen); Cg 25 = subgenuales Cingulum; Hip = Hippokampus; Hypo = Hypothalamus; Insul = Insula; ergänzend die grau unterlegten subkortikalen Areale: BG = Basalganglien; Th = Thalamus; Amy = Amygdala; gelb: rCG 24a = rostrales Cingulum: Areale der reziproken Interaktion der dorsalen und ventralen Komponente (Quelle: Grimm, 2007, S. 41).

Mayberg (1999) konnte ein für die Depression typisches Aktivierungsmuster identifizieren, das sich sowohl bei akut depressiven Patienten als auch bei Gesunden in einer experimentell induzierten Traurigkeit beobachten liess: Während die dorsale Komponente eine metabolische Minderaktivität zeigte, war in der ventralen Komponente eine gesteigerte Aktivität feststellbar. Mayberg (1999) charakterisiert die Depression durch dieses limbisch-kortikale Dysregulationsmuster, wobei die beiden Komponenten in einer reziproken Verbindung zueinander stehen. Mayberg (1997) äusserte die Vermutung, dass die erhöhte Aktivität im ACC der Anstrengung entspreche, die depressive Dysbalance zwischen dorsalen und ventralen Gebieten rückgängig zu machen (Mayberg, 1997). Es wird angenommen, dass sich die Beeinträchtigungen von Psychomotorik und kognitiven Leistungen in Abhängigkeit des Schweregrades der Depression verstärken.

In der Remission konnte eine Umkehr des Aktivierungsmusters nachgewiesen werden, also eine Hyperaktivierung der dorsalen Strukturen bei einer Hypoaktivierung der ventralen Regionen. Dieser Effekt trat auch bei Respondern auf antidepressive Behandlung nach 6 Wochen ein (Böker & Grimm, 2012). Die verstärkte kortikale Aktivierung zog oft eine Verbesserung der kognitiven Leistungen nach sich, während die Minderaktivierung der paralimbischen Regionen bei remittierten Depressiven sogar unter das Niveau der Kontrollgruppe fiel. Eine Verbesse-

rung der Stimmung trat durch die hemmende Wirkung des rostralen anterioren Cingulum (RAC) auf die ventralen und durch eine fazilitatorische Wirkung auf die dorsalen Komponenten ein. So liess sich bei remittierten Depressiven eine verminderte Aktivität im RAC beobachten, was einen Hinweis auf einen Trait Marker der Depression darstellen könnte (Liotti et al., 2002). Kennedy et al. (2001) postulieren, dass das Aktivierungsmuster im RAC vor dem medikamentösen Behandlungsbeginn ein Prädiktor für die Response-Rate auf eine antidepressive Behandlung sei. Grimm et al. (2009) gehen von einer direkten Beziehung zwischen reduzierter Ruhe-Stimulus-Interaktion und dem Schweregrad der Depression aus. Die Hyperaktivität im Ruhezustand im ACC und im Hippokampus (Videbech et al., 2002) könne laut Böker und Grimm (2012) so interpretiert werden, dass sie einer Reaktualisierung von früheren, negativen emotionalen Prozessen entspreche. Grimm et al. (2006, 2008, 2009) konnten zeigen, dass externe Stimuli zu einer verminderten Aktivierung in lateralen Regionen (DLPFC) führen. Diese werden mit einer gestörten Verarbeitung kognitiver Prozesse in Verbindung gebracht, insbesondere mit Störungen der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen.

Die Effekte einer kognitiv-behavioral-basierten Psychotherapie (CBT) hingegen führten zu einer Verminderung der kortikalen Aktivierung der dorsalen Komponente (Goldapple et al., 2004). Es wird vermutet, dass bei der CBT kortikal originierende, Top-down-Prozesse wirksam sind, die auf paralimbische Netzwerke projizieren, während bei der Behandlung mit Antidepressiva eine Aktivitätsmuster von subkortikalen und Hirnstammregionen zu kortikalen Strukturen hin festgestellt werden konnte (Goldapple et al., 2004). Eine Vielzahl der beobachteten neuroanatomischen Veränderungen bei Depressiven lassen sich in das Netzwerkmodell von Mayberg integrieren. So lassen sich Studien über die Abnahme des Gehirnvolumens mit der beobachteten Hypofrontalität im dorsalen Präfrontalkortex bei Depressiven gut in Einklang bringen. Für eine Dysfunktionalität des RAC sprechen die Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren wie die gestörte Verarbeitung emotionaler Reize, die Minderaktivierung, die Reduktion der grauen Substanz sowie die verminderte Anzahl an Glutamat-Neurotransmittern (Braus et al., 2005).

Zusammenfassend nehmen Böker & Grimm (2012, S. 323) hypothetisch an, dass die Depression aus neurophysiologischer Perspektive „auf einer Hyperaktivität im Ruhezustand (in den kortikal-subkortikalen Mittellinie-Regionen) und einer Hypoaktivität in lateralen Regionen“ beruhe. Bestätigt wird Maybergs Modell auch durch die Ergebnisse einer Studie von Pizzagalli et al. (2003), die funktionelle Bildgebung und elektrophysiologische Methoden kombinierten: Bei Gesunden fanden sich stark positive Korrelationen zwischen der Theta-Aktivität im rostralen ACC und der Aktivität in präfrontalen und orbitofrontalen Kortexarealen, die bei Depressiven nicht vorhanden waren. Die Bedeutung des Modells von Mayberg liegt darin, dass es kognitive, emotionale und somatische Syndromanteile integriert und die Depression als Netzwerkstö-



zung zwischen kortikalen und limbischen Strukturen versteht.

Der hier dargestellte Forschungsstand bildete den Ausgangspunkt für die Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Studie. Das folgende Kapitel präsentiert die Fragestellungen und Hypothesen.

## 2 Fragestellungen und Hypothesen

Die Fragestellungen der vorliegenden Studie lassen sich in Längsschnitts- und Querschnittsuntersuchungen gliedern. Erstere untersuchen primär den Zusammenhang kognitiver Beeinträchtigungen mit dem Verlauf der Erkrankung, d.h. mit dem Wiedererkrankungsrisiko während des Untersuchungsintervalls. Sekundär interessiert der Zusammenhang kognitiver Defizite zu t1 auf die Depressions- und Angstsymptomatik zu t2 sowie weiteren psychopathologischen Variablen wie Hoffnungslosigkeit, Symptombelastung. Bei allen Fragestellungen zur kognitiven Symptomatik sollen neuropsychologische Funktionsbereiche identifiziert werden, welche prognostische Validität in Bezug auf den Verlauf der Erkrankung aufweisen. Des Weiteren sollen Aussagen zum Verlauf der kognitiven Beeinträchtigungen gemacht werden. Im Querschnitt werden Fragestellungen zum Einfluss der psychopathologischen Variablen wie u.a. Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik auf die kognitive Symptomatik untersucht.

### Längsschnittsfragestellungen:

- L1a. Erkranken Depressive nach Klinikaustritt<sup>2</sup> häufiger an einer weiteren depressiven Episode, abhängig vom Ausmass der bei Klinikaustritt (Messzeitpunkt t1) bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen?
- L1b. Erkranken *remittierte* Depressive nach Klinikaustritt<sup>2</sup> häufiger an einer weiteren depressiven Episode, abhängig vom Ausmass der bei Klinikaustritt (t1) bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen?
- L2. Korreliert das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven zu t1 mit dem Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik zu (Messzeitpunkt) t2?
- L3. Wie entwickeln sich die kognitiven Leistungen im Verlauf bei der Subgruppe der depressiven Patienten gegenüber remittierten Patienten?
- L4. Welche kognitiven Funktionsbereiche von depressiven Patienten weisen die höchste Stabilität im Verlauf auf?

---

<sup>2</sup> Der Ausdruck ‚nach Klinikaustritt‘ bezieht sich auf die Zeitspanne zwischen t1 (Klinikaustritt) und dem t2 (Follow-Up). Die durchschnittliche Zeitdauer zwischen t1 und t2 betrug 622 Tage.

- L5. Korreliert der Schweregrad der Depressionssymptomatik zu t1 mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate zu t2?
- L6. Korreliert der Schweregrad der Angstsymptomatik von Depressiven zu t1 mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate zu t2?
- L7. Korreliert das Ausmass der Hoffnungslosigkeit von Depressiven zu t1 mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate zu t2?
- L8. Korrelieren die Anzahl und Intensität der Symptome sowie das Ausmass der allgemeinen psychischen Belastung von Depressiven zu t1 mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate zu t2?

#### Querschnittsfragestellungen:

- Q1. Wie unterscheiden sich die kognitiven Leistungen von depressiven und remittierten Patienten im Querschnitt?
- Q2a. Korreliert der Schweregrad der Depressionssymptomatik zu t1 mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt?
- Q2b. Korreliert der Schweregrad der Depressionssymptomatik zu t2 mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt?
- Q3a. Korreliert der Schweregrad der Angstsymptomatik zu t1 mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt?
- Q3b. Korreliert der Schweregrad der Angstsymptomatik zu t2 mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt?
- Q4a. Korreliert das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven zu t1 mit dem Alter, dem Geschlecht, dem allgemeinem psychosozialen Funktionsniveau, dem Ausmass der Hoffnungslosigkeit und der Anzahl und Intensität psychischer Symptome zum gleichen Zeitpunkt?
- Q4b. Korreliert das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven zu t2 mit dem Alter, dem Geschlecht, der sozialen Integration, dem allgemeinen psychosozialen Funktionsniveau, dem Ausmass der Hoffnungslosigkeit und der Anzahl und Intensität psychischer Symptome zum gleichen Zeitpunkt?

Ausgehend von der dargestellten Literatur lassen sich zu den oben genannten Fragestellungen folgende Hypothesen formulieren:

#### Hypothesen zu Längsschnittsfragestellungen:

- L1a. Das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven bei Klinikaustritt ist ein Prädiktor für eine erhöhte Wiedererkrankungswahrscheinlichkeit nach

Klinikaustritt<sup>3</sup>.

- L1b. Dieselbe Hypothese bei remittierten Depressiven zu t1.
- L2. Das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven zu t1 prognostiziert den Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik zu t2.
- L3. Die kognitive Leistungsfähigkeit von remittierten Patienten erholt sich im Längsschnitt eher als die von depressiven Patienten.
- L4. Die kognitiven Funktionsbereiche der Daueraufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen, insbesondere Strategiebildung, weisen die höchste Stabilität auf und bleiben damit längerfristig beeinträchtigt.
- L5. Der Schweregrad der Depression bei Klinikaustritt korreliert mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate.
- L6. Der Schweregrad der Angstsymptomatik von Depressiven zu t1 korreliert mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate zu t2.
- L7. Das Ausmass der Hoffnungslosigkeit von Depressiven bei Klinikaustritt korreliert mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate.
- L8. Das Ausmass der allgemeinen psychischen Belastung, die Anzahl und die Intensität der Symptome von Depressiven zu t1 korrelieren mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate.

#### Hypothesen zu Querschnittsfragestellungen:

- Q1. Remittierte Depressionspatienten erzielen bessere kognitive Leistungen im Querschnitt als depressive Patienten.
- Q2a. Der Schweregrad der Depression zu t1 korreliert positiv mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt.
- Q2b. Dieselbe Hypothese zu t2.
- Q3a. Der Schweregrad der Angst zu t1 korreliert positiv mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt.
- Q3b. Dieselbe Hypothese zu t2.
- Q4a. Das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven zu t1 korreliert positiv mit der Hoffnungslosigkeit, dem allgemeinem psychosozialen Funktionsniveau (GAF), dem Alter, Geschlecht und der sozialen Integration zum gleichen Zeitpunkt.
- Q4b. Dieselbe Hypothese zu t2.

---

<sup>3</sup> Der Ausdruck ‚nach Klinikaustritt‘ bezieht sich auf die Zeitspanne zwischen t1 (Klinikaustritt) und dem t2 (Follow-Up). Die durchschnittliche Zeitdauer zwischen t1 und t2 betrug 622 Tage.

## **3 METHODE**

### **3.1 Datenerhebung**

Die Studie wurde mit Genehmigung der kantonalen Ethikkommission des Kantons Zürich durchgeführt. Die Untersuchungen fanden an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich im Zeitraum zwischen Mai 2009 bis Mai 2013 statt. Es wurden psychopathologische, neuropsychologische und soziodemografische Daten erhoben.

### **3.2 Patientenstichprobe**

Für die Längsschnittsstudie wurden insgesamt 40 Patienten mit einer depressiven Störung eingeschlossen. Die Stichprobe setzte sich aus 24 Frauen (60%) und 16 Männern (40%) zusammen. Das Durchschnittsalter bei der Ersterhebung betrug  $47.25 \pm 11.24$  Jahre (Altersbereich 22 bis 64 Jahre).

Alle Patienten wurden rekrutiert von stationären bzw. teilstationären Abteilungen der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich und wurden beim Klinikaustritt untersucht. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch die Stationsärzte der behandelnden Stationen. Eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit einer leichten bis schweren depressiven Episode, auch im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10: F32 / F33) oder einer bipolaren affektiven Störung (ICD-10: F31). Die Kriterien einer Major Depression nach dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV) bzw. die Kriterien einer depressiven Störung nach den Forschungskriterien des „International Classification of Mental Disorders“ (ICD-10) mussten bei Eintritt in die stationäre Behandlung erfüllt sein. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren (1) organische, einschliesslich symptomatischer psychischer Störungen (inkl. dementielle Prozesse), (2) Alkoholabhängigkeit und andere Substanzabhängigkeiten, (3) Schizophrenie und wahnhaftige Störungen, (4) Persönlichkeitsstörungen (wenn diese das Krankheitsbild prägten), (5) mittelgradige bis schwere Intelligenzminderung sowie schwere internistische und/oder neurologische Erkrankungen und (6) ADHS Diagnosen. Letztere wurden aufgrund der beeinträchtigten Exekutivfunktionen bei ADHS Patienten und der gehäuften Komorbidität mit Depression (Knouse et al., 2013) ebenfalls ausgeschlossen. Die Behandlung mit Psychopharmaka stellte kein Ausschlussgrund dar.

### **3.3 Studiendesign**

Entsprechend den Fragestellungen und Hypothesen wurden psychopathologische, neuropsychologische und soziodemografische Daten zu zwei Messzeitpunkten erhoben. Die neuropsychologische Ebene umfasste die Bereiche Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Lern- und Merkfä-

higkeit, Exekutivfunktionen sowie Daueraufmerksamkeit. Auf der psychopathologischen Ebene wurden Schweregrad und Ausprägung der Depressions- und Angstsymptomatik erhoben sowie das Ausmass der Hoffnungslosigkeit, das generelle psychosoziale Funktionsniveau und die allgemeine Symptombelastung. Zudem wurde beim zweiten Messzeitpunkt retrospektiv ermittelt, ob es in der Zeit zwischen Klinikaustritt (t1) und Katamnese (t2) zu depressiven Episoden und Hospitalisationen gekommen war.

Die Patienten wurden bei Klinikaustritt (t1) und 1.8 Jahre danach (t2) mit denselben Instrumenten untersucht. Die psychopathologischen und neuropsychologischen Untersuchungen fanden jeweils nacheinander am selben Tag statt. Die Untersuchung bei Klinikaustritt wurde von diversen Psychologen durchgeführt. Die Follow-Up-Untersuchung wurde vom Autor durchgeführt. Um tageszeitliche Einflüsse auf die erhobenen Parameter auszuschliessen, wurden die Untersuchungen jeweils nachmittags zwischen 14.00 und 18.00 durchgeführt.

Da der Fokus der Studie auf der Entwicklung der kognitiven Symptomatik bei Depressionspatienten galt, wurde sie nicht als kontrollierte Studie durchgeführt.

### 3.4 Operationalisierungen und Instrumente

Die eingesetzten Instrumente sind in Tabelle 3.1 aufgelistet und werden anschliessend detailliert beschrieben.

Tabelle 3.1. Übersicht über die eingesetzten Instrumente

| Symptombereich                 | Instrument   | Rating       |
|--------------------------------|--|--------------|
| Depressionssymptomatik         | Beck Depressionsinventar (BDI)                               | Selbstrating |
|                                | Hamilton Depressionsskala (HamD)                             | Fremdrating  |
| Angstsymptomatik               | Beck Angstinventar (BAI)                                     | Selbstrating |
|                                | Hamilton Angstskala (HamA)                                   | Fremdrating  |
| Hoffnungslosigkeit             | Beck Hoffnungslosigkeitsskala (BHS)                          | Selbstrating |
| Generelle psychische Belastung | SCL-90-R (Symptomcheckliste)                                 | Selbstrating |
|                                | Globale Erfassung des Funktionsniveaus (GAF)                 | Fremdrating  |
| Kognitive Symptomatik          | Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) | PC-Test      |
| Wiedererkrankungsrate          | Anzahl Hospitalisationen / Krankheits-Dokumentation          | Fremdrating  |

Die Psychopathologie wurde anhand der folgenden etablierten und standardisierten psychiatrischen Erhebungsinstrumente erhoben.

### 3.4.1 Depressionssymptomatik

#### *Beck Depressionsinventar (BDI)*

Die Depressionssymptomatik wurde anhand des *Beck Depressionsinventars (BDI)* (Beck et al., 1991; Hautzinger et al., 1995) und der Hamilton Depressionsskala (Hamilton Depression Rating Scale, HamD) (Hamilton, 1960) ermittelt. Das Beck Depressionsinventar ist ein Selbst-rating-Fragebogen, der entwickelt wurde, um eine Depression mittels verhaltensrelevanter Symptome zu erfassen. Er besteht aus 21 Items, welche die Patienten mit einem numerischen Wert zwischen 0 („nicht vorhanden“) und 3 („sehr stark“) versehen, je nach Ausprägung des Symptoms. Erhoben wird eine Momentaufnahme der depressiven Symptomatik der letzten 7 Tage, wobei ein Summenwert der depressiven Symptomschwere ermittelt wird. Die Maximalpunktzahl liegt bei 63 Punkten, jedoch spricht bereits eine Punktzahl von 12-18 für das Vorliegen einer leichtgradig ausgeprägten Depression, vorausgesetzt, dass die Diagnosekriterien einer Depression erfüllt sind (Hautzinger et al., 1994). Der Cutoff Wert für eine klinisch relevante Depression liegt bei 18+ Punkten. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert zirka 5 Minuten.

#### *Hamilton Depressionsskala (HamD)*

Die *Hamilton Depressionsskala (Hamilton Depression Rating Scale, HamD)* (Hamilton, 1960) ist ein Fremdbeurteilungsinstrument für die Erfassung des Schwere- und Veränderungsgrades der Depression sowie des Wiederauftretens der Symptome. Die Skala besteht aus 21 Items, die zur kategorialen Einstufung der Depressionssymptomatik vom Rater mit numerischen Werten zwischen 0 („nicht vorhanden“) bis 4 („sehr stark“) ausgefüllt werden. Die aufaddierten Werte der 21 Items bilden den Gesamtwert der depressiven Symptomschwere. Die Maximalpunktzahl liegt bei 84 Punkten, jedoch spricht bereits eine Punktzahl von 14-19 für das Vorliegen einer leichtgradig ausgeprägten Depression, eine Punktzahl von 20-26 für eine mittelschwere Depression, und Punktzahlen über 26 als schwere Depression, vorausgesetzt, dass die Diagnosekriterien einer Depression erfüllt sind.

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte in einem halbstrukturierten Interview, das zirka 20-30 Minuten dauert. Erhoben wurde eine Momentaufnahme der depressiven Symptomatik der letzten 7 Tage, wobei ein Summenwert der depressiven Symptomschwere ermittelt wird. Die Beurteilung des Schweregrades der Depression mittels der Hamilton Depressionsskala erfolgte durch Psychologen.

### 3.4.2 Angstsymptomatik

#### *Beck Angstinventar (BAI)*

Die Angstsymptomatik wurde anhand des *Beck Angstinventars (Beck Anxiety Inventory, BAI)* (Beck et al., 1988) und der *Hamilton Angstskala (Hamilton Anxiety rating scale, Ham-A)* (Hamilton, 1959) erhoben. Das Beck Angst-Inventar (BAI) ist ein Selbstbeurteilungsverfahren mit 21 Items zur Erfassung der Schwere von Angst bei Erwachsenen und Jugendlichen. Das BAI besteht aus 21 deskriptiven Aussagen zu Angstsymptomen, die auf einer vierstufigen Skala hinsichtlich der Schwere des Auftretens in den letzten 7 Tagen mit einem numerischen Wert zwischen 0 („nicht vorhanden“) und 3 („sehr stark“) zu bewerten sind. Die Maximalpunktzahl liegt bei 63 Punkten. Eine Punktzahl von 22-35 Punkten deutet auf leichte bis mittelgradig ausgeprägte Angstsymptome hin, Punktzahlen von über 35 auf eine schwere Angstsymptomatik. Das Beck Angst-Inventar (BAI) differenziert nicht zwischen angst- und depressionsspezifischen Symptomen. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert zirka 5 Minuten.

#### *Hamilton Angstskala (BAI)*

Die *Hamilton Angstskala (Hamilton Anxiety Scale, Ham-A)* ist ein Fremdratinginstrument, das entwickelt wurde, um Angstsymptome standardisiert zu erfassen. Die Ham-A besteht aus 14 Items, die im Zusammenhang mit Angstzuständen stehen und vom Beurteiler anhand einer fünfstufigen Skala, die von 0 („nicht vorhanden“) bis 4 („sehr stark“) reicht, beurteilt wird. Erhoben wurde eine Momentaufnahme der Angst-Symptomatik der letzten Tage, wobei ein Summenwert für die Symptomschwere der Angst ermittelt wurde. Dieser Gesamtwert setzt sich aus Summenwerten für psychische und somatische Angst zusammen. Die Maximalpunktzahl liegt bei 56, wobei Punktzahlen <17 eine leichtgradige, Punktzahlen von 18-24 eine mittelgradige und Punktzahlen von über 25 eine schwere Symptombelastung anzeigen. Die Hamilton Angstskala differenziert nicht zwischen angst- und depressionsspezifischen Symptomen. Die Erhebung der Symptomatik erfolgte in einem halbstrukturierten Interview, das zirka 10-20 Minuten dauerte. Die Beurteilung des Schweregrades der Angstsymptomatik mittels der Hamilton Angstskala wurde von Psychologen durchgeführt.

### 3.4.3 Hoffnungslosigkeit

Im Zusammenhang mit der Depressionssymptomatik wurde das Konstrukt der Hoffnungslosigkeit anhand der Skala zur Hoffnungslosigkeit (Skalen zur Hoffnungslosigkeit, H-SK) von Krampen (1994) erhoben. Bei den Skalen zur Hoffnungslosigkeit handelt es sich um eine deutsche Adaptation und Weiterentwicklung von Becks Hoffnungslosigkeits-Skala (*Hopelessness Scale, BHS*) (Beck et al. 1974). Die Skala zur Hoffnungslosigkeit ist ein

Selbstbeurteilungs-Verfahren mit 20 Items zur Erfassung der negativen Erwartungen einer Person über sich selbst, die Umwelt und ihr künftiges Leben. Das Format ist Multiple-Choice, wobei den Patienten „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ als Antwortmöglichkeit zur Wahl steht. Der Test wird u.a. auch zur Einschätzung des Suizidalitätsrisikos bei Depressiven verwendet. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert zirka 5 Minuten. Beck & Steer (1993) teilen die Resultate in vier Bereiche ein, wobei 0-3 Punkte keine, 4-8 Punkte geringe und 9-14 Punkte moderate Hoffnungslosigkeit bedeuten. Werte über 15 Punkte deuten auf eine starke Hoffnungslosigkeit hin. Die BHS liegt in der deutschen Adaption von Krampen (1994) vor und wird so verwendet.

### **3.4.4 Symptombelastung / Psychosoziales Funktionsniveau**

#### *Psychische Symptombelastung (SCL-90-R)*

Als Messinstrument für die psychische Symptombelastung diente die *Symptom-Checkliste SCL-90-R* (Derogatis, 1977; Franke, 1995), ein Selbstbeurteilungsverfahren mit 90 Items, die verschiedene körperliche und psychische Beschwerden beschreiben. Die Patienten bewerteten dabei auf einer fünfstufigen Ratingskala, die von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr stark“) reicht, wie stark sie in den letzten sieben Tagen unter diesen Symptomen gelitten hatten. 83 der 90 Items gehen in die Berechnung der folgenden neun Skalen ein (Die restlichen 7 Items stellen separat auswertbare Zusatzfragen dar): Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität / Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Zusätzlich zu den neun Skalen können drei globale Kennwerte berechnet werden: Der GSI (Global Severity Index) erfasst die grundsätzliche psychische Belastung (Summe der Itemrohwerte/90-Anzahl missing data), der PST (Positive Symptom Total) gibt die Anzahl der Symptome an, bei denen eine Belastung vorliegt (Anzahl der Items mit einem Rohwert > 0) und der PSDI (Positive Symptom Distress Index) lässt eine Aussage über die Intensität der Antworten zu (Summe der Itemrohwerte/PST). Die Unabhängigkeit der Skalen ist nicht gesichert. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert zirka 10-15 Minuten.

#### *Psychosoziales Funktionsniveau (GAF)*

Das psychosoziale Funktionsniveau wurde anhand des Fremdbeurteilungsverfahrens GAF (*Globale Erfassung des Funktionsniveaus*) erfasst. Die GAF-Skala entspricht der Achse V des DSM-IV und stellt psychische, soziale und berufliche Funktionen eines Patienten auf einem hypothetischen Kontinuum von psychischer Gesundheit bis Krankheit dar. Die Beurteilung mit der GAF-Skala ist nicht an eine Diagnose gebunden. Der Beurteiler schätzt das Funktionsniveau des Patienten auf einem Kontinuum von 1 (ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu



verletzen) bis 100 (hervorragende Leistungsfähigkeit und Symptombefreiheit) ein. Für die verschiedenen Funktionsbereiche (z.B. 1-10, 11-20, etc.) stehen Ankerbeispiele zur Verfügung. Der Cutoff zur Differenzierung zwischen psychischer Gesundheit und Krankheit liegt bei 70. Nicht in die Beurteilung miteinbezogen wurden Funktionsbeeinträchtigungen aufgrund von körperlichen (oder umgebungsbedingten) Einschränkungen. Die GAF-Skala bezieht sich auf den aktuellen Zeitraum und eignet sich deshalb für mehrmalige Testungen zum Beispiel innerhalb einer länger andauernden Behandlung.

#### **3.4.5 Wiedererkrankungsrisiko**

Das Konstrukt ‚Wiedererkrankungsrisiko‘ wurde auf zwei Arten operationalisiert. Da sich die retrospektive Befragung der Anzahl depressiver Episoden seit Klinikaustritt infolge Gedächtnisverzerrungen als unreliaables Mass herausstellte, wurde eine Wiedererkrankung über die objektiv messbare Anzahl der stationären und teilstationären psychiatrischen Hospitalisationen seit Klinikaustritt operationalisiert. Dazu wurden Austrittsberichte und Patientendokumentationen zur Hand gezogen. Zudem wurde die Anzahl der depressiven Episoden zwischen t1 und t2 anhand des dokumentierten Krankheitsverlaufs der Klinik ermittelt. Um ein vom Zeitintervall t1-t2 bereinigtes Mass für das Rückfallrisiko zu gewährleisten, wurde die Anzahl depressiver Episoden bzw. psychiatrischer Hospitalisationen auf ein Jahr hochgerechnet, indem die Anzahl depressiver Episoden/Hospitalisationen durch den Zeitraum (Tage) zwischen t1 und t2 geteilt und mit 365 multipliziert wurde.

#### **3.4.6 Soziale Integration**

Das dichotome Konstrukt ‚Soziale Integration‘ wurde beim Messzeitpunkt t2 im Selbstrating erhoben und besteht aus den Ausprägungen ‚0‘ (lebt eher zurückgezogen und isoliert) und ‚1‘ (hat einige soziale Kontakte und fühlt sich eher gut sozial integriert). Das Konstrukt bezieht sich nur auf den Messzeitpunkt t2.

#### **3.4.7 Neuropsychologie: Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB)**

CANTAB (Robbins et al., 1994) ist eine computergestützte neuropsychologische Testbatterie mit 13 Subtests, die gerne für die Forschung verwendet wird (Herrera-Guzmán et al., 2010; Clark et al., 2005; Weiland et al., 2003; Purcell et al., 1997; Elliott et al., 1996; Beatty et al., 1996). Sie untersucht motorische Fähigkeiten, visuelle Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen

und Gedächtnis auf nonverbale Weise. Die dazu verwendeten Stimuli bestehen aus einfachen geometrischen Formen, Mustern oder Zahlen. Die Testbatterie ist damit relativ sprachunabhängig - abgesehen vom Instruktionsverständnis – und geeignet für Personen von 9-90 Jahren. Die Patienten geben ihre Antworten über einen Touchscreen bzw. eine Taste ein. Folgende 5 Untertests der CANTAB wurden im Rahmen der Untersuchung eingesetzt:

- PAL = paired associated learning
- PRM = pattern recognition memory
- IED = intra-extra dimensional set shift
- RVP = rapid visual information processing
- SWM = spatial working memory

Die verwendeten neuropsychologischen Testverfahren und die Zuordnung zu den Funktionsbereichen sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Die Abgrenzung der kognitiven Bereiche ist konzeptuell und experimentell nicht eindeutig zu ziehen. Die hier vorgenommene Zuordnung der einzelnen Funktionsbereiche zu den CANTA- Subtests stellt einen Vorschlag für eine vereinfachende Einteilung dar.

Tabelle 3.2. Übersicht über die verwendeten neuropsychologischen Testverfahren und die untersuchten Funktionsbereiche

| Test / Bereich                            | Untersuchte Funktionsbereiche  |
|---|--|
| <b>Gedächtnis- und Lernfunktionen</b>     |  |
| PAL = paired associated learning          | Visuell-räumliches Gedächtnis, visuell-räumliche Lern- und Merkfähigkeit               |
| PRM = pattern recognition memory          | Visuelles Gedächtnis, visuelle Lern- und Merkfähigkeit (Wiedererkennung ‚cued recall‘) |
| <b>Aufmerksamkeit</b>                     |  |
| RVP = rapid visual information processing | Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit  |
| <b>Exekutivfunktionen</b>                 |  |
| IED = Intra-extra dimensional set shift   | Strategiebildung und –nutzung, Wechsel Aufmerksamkeitsfokus                            |
| SWM = spatial working memory              | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis, Strategiebildung und -nutzung                    |

*Anmerkung:* Alle erwähnten Tests sind Teil der CANTAB-Testbatterie (Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery).

Zu jedem der fünf kognitiven Subtests der CANTAB Testbatterie werden eine Vielzahl von Variablen berechnet. So wurde anfänglich von insgesamt 17 Variablen ausgegangen. Diese konnten aufgrund von inhaltlichen Überlegungen auf dem Hintergrund der Fragestellungen und von Redundanz auf 13 Variablen reduziert werden. In Tabelle 3.3 sind die 13 ausgewähl-

ten CANTAB Variablen abgebildet, zusammen mit deren kognitiven Funktionsbereichen. Bei Variablen mit einem Minuszeichen (-) wurde das Vorzeichen geändert.

Tabelle 3.3. Verwendete CANTAB Variablen und deren kognitive Funktionsbereiche

| <b>CANTAB Subtest</b>           | <b>Kognitiver Funktionsbereich</b>                    |
|---------------------------------|---|
| IED 'stages completed'          | Wechsel Aufmerksamkeitsfokus, Strategiebildung        |
| IED 'total errors adjusted' (-) | Wechsel Aufmerksamkeitsfokus                          |
| IED 'total trials adjusted' (-) | Wechsel Aufmerksamkeitsfokus, Strategiebildung        |
| PAL 'first trial memory score'  | Visuell-räumliches Gedächtnis                         |
| PAL 'stages completed'          | Visuell-räumliches Gedächtnis                         |
| RVP 'total hits'                | Daueraufmerksamkeit                                   |
| RVP 'total misses' (-)          | Daueraufmerksamkeit                                   |
| RVP 'mean latency' (-)          | Reaktionsgeschwindigkeit                              |
| PRM 'number correct'            | Visuelles Gedächtnis, Wiedererkennung („cued recall“) |
| SWM 'total errors' (-)          | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis                  |
| SWM 'between errors' (-)        | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis                  |
| SWM 'within errors' (-)         | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis                  |
| SWM 'strategy' (-)              | Strategiebildung                                      |

*Anmerkungen.* CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory;

Die CANTAB Testbatterie wurde an einer Normstichprobe von mehr 2000 Personen geeicht (Strauss, 2006). Um Effekte der Müdigkeit und der Tageszeit-abhängigen Stimmung (Reischies & Neu, 2000) ausschliessen zu können, wurden die neuropsychologischen Untersuchungen jeweils zwischen 14.00 und 18.00 durchgeführt. Im Folgenden werden die einzelnen Subtests kurz beschrieben:

### **Paired Associates Learning (PAL):**

Der PAL-Test untersucht visuell-räumliche Gedächtnisleistungen. Die Aufgabe der Patienten besteht darin, sich spezifische Muster und deren Lokalisation auf dem Bildschirm zu merken. Die Muster sind hinter weissen Quadraten versteckt und werden so lange einzeln nacheinander aufgedeckt, bis die Versuchsperson diese korrekt lokalisiert (bis zu maximal 10 Mal). Die Zahl der zu erinnernden Muster nimmt von anfangs einem Muster bis zu acht Mustern (im 8. Durchgang) zu. Der Test untersucht zwei Aspekte der visuell-räumlichen Lern- und Merkfähigkeit. Der Parameter 'first trial memory score' entspricht der Gesamtzahl der Muster, die über alle Testphasen nach der ersten Präsentation richtig erinnert wurden (Wertebereich: 0-26) und gilt als Mass für die Merkfähigkeit. Der Parameter 'stages completed' bezieht sich auf alle erfolgreich absolvierten Phasen des Tests (Wertebereich: 0-8) und gilt als Mass für die Lernfähigkeit.

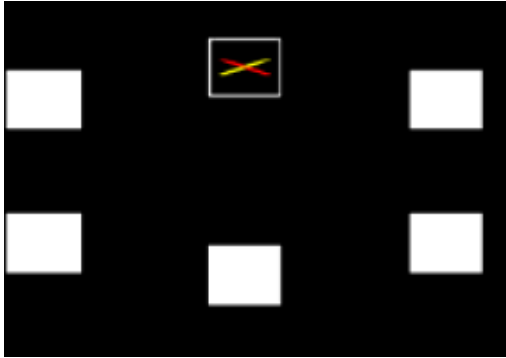


Abbildung 3.1: Screenshot einer Paired Associates Learning (PAL)-Aufgabe

### Intra-extra dimensional set shift (IED):

Dieser Test untersucht mehrere Aspekte im Bereich der Exekutivfunktionen, nämlich (1) die Fähigkeit, verschiedene Stimuli anhand von spezifischen Aspekten im Hinblick auf eine Regel zu sortieren. Diese Leistung entspricht dem 'intradimensional shift'. Ein weiterer Aspekt betrifft (2) die Fähigkeit zur Verlagerung des Aufmerksamkeitsfokus aufgrund von Rückmeldungen ('extradimensional shift'). Ferner wird (3) die Fähigkeit zur Strategiebildung und -nutzung und zum Strategiewechsel geprüft.

Auf Abbildung 3.2 sind vier Rechtecke sichtbar, von denen zwei die Teststimuli enthalten. Ein Teststimulus besteht aus einem farbigen Muster und einer weissen Linie und ist somit zweidimensional. Die Aufgabe der Patienten besteht darin, die gesuchte Ausprägung einer Dimension („Regel“) herauszufinden und dann den damit verbundenen Teststimulus anzutippen.

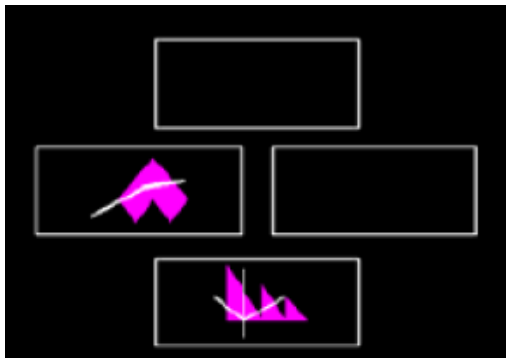


Abbildung 3.2: Screenshot einer Intra/Extra dimensional Set Shift (IED)-Aufgabe

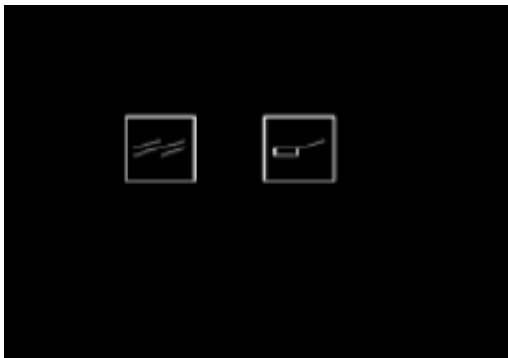
Nach jedem Antippen erscheinen die Worte 'correct' oder 'wrong' auf dem Bildschirm. Sobald ein Patient die Regel herausgefunden hat, wird sie nur noch korrekte Rückmeldungen erhalten. Nach sechs korrekten Rückmeldungen ändert sich die Regel, und die Versuchsteilnehmer müssen erneut versuchen, diese zu finden. Bei neuen Mustern kann nur geraten werden. Die Regeln werden zunächst intradimensional variiert, d.h. farbige Muster sind die einzig relevante Dimension, später extradimensional, wobei weisse Linien die einzig relevante Dimension sind.

Die Versuchsteilnehmer werden angehalten, Strategien zu entwickeln und zu testen, um anhand von den Rückmeldungen die Regel zu finden.

Folgende Indikatoren der Testleistung werden verwendet: Der Parameter 'total errors adjusted' setzt sich aus der Gesamtzahl der Fehler zusammen. Für nicht absolvierte Testphasen wird die maximale Fehlerzahl (25) addiert. Dieser Wert gilt als Mass für die Effizienz eines Patienten im Test. Der Parameter 'total trials adjusted' bezieht sich auf die Gesamtzahl der Antippversuche über alle Phasen hinweg. Für nicht absolvierte Testphasen wird die maximal mögliche Zahl der Antippversuche (50) addiert. Der Parameter 'stages completed' zählt die komplett absolvierten Durchgänge im Test.

### **Pattern Recognition Memory (PRM):**

Dieser Test untersucht die visuelle Lern- und Merkfähigkeit anhand der Wiedererkennungsmethode. Nach einer einmaligen Präsentation von zwölf abstrakten Mustern soll der Patient aus zwei Mustern das bereits gesehene identifizieren, wobei die Anzahl richtiger Antworten und die Reaktionszeit erfasst werden. Es werden zwei Durchgänge à zwölf Muster durchgeführt. Der Parameter 'number correct' gilt als Mass für die visuelle Lern- und Merkfähigkeit.



*Abbildung 3.3: Screenshot einer Pattern Recognition Memory (PRM)-Aufgabe*

### **Rapid Visual Information Processing (RVP):**

Dieser Test untersucht die Fähigkeit zur Daueraufmerksamkeit bei hoher Reizfrequenz (100 Zahlen / Minute) und stellt eine Anforderung an das Arbeitsgedächtnis dar. Die Patienten müssen aus einer pseudorandomisierten Reihenfolge von Zahlen (2 bis 9), die nacheinander auf dem Bildschirm erscheinen, eine jeweils definierte Folge von 3 Zahlen erkennen und möglichst schnell mit einem Tastendruck reagieren, sobald die letzte Zahl einer Folge auf dem Bildschirm erscheint.



Abbildung 3.4: Screenshot einer Rapid Visual Information Processing (RVP)-Aufgabe

In der zweiminütigen Trainingsphase erscheinen Reaktionshilfen in Form von farbigen Markierungen / Cues sowie auditive Rückmeldung, ob die Wahl richtig war oder nicht. Die eigentliche Testphase dauert 4 Minuten. Dabei werden die Gesamtzahl der richtigen Reaktionen ('total hits'), der Auslassungen ('total misses') und die durchschnittliche Reaktionszeit ('mean latency') in Millisekunden aufgezeichnet. Die Parameter 'total hits' und 'total misses' sind Indikatoren für die Daueraufmerksamkeit, während der Parameter 'mean latency' die Reaktionsgeschwindigkeit misst.

### **Spatial Working Memory (SWM):**

Der Test untersucht das visuelle Arbeitsgedächtnis sowie die Fähigkeit zur Strategiebildung und -nutzung. Die Aufgabe besteht darin, auf dem Bildschirm in den farbigen Boxen blaue Quadrate zu finden und diese in eine Säule am Bildrand zu füllen. Durch Antippen einer Box öffnet sich diese und es wird sichtbar, ob sich ein blaues Quadrat darin befindet oder nicht. Eine leere Box sollte nicht zweimal angetippt werden. Zudem sollen Quadrate, unter denen ein blaues Quadrat gefunden wurde, nicht nochmals geöffnet werden. Für die erfolgreiche Bewältigung der Aufgabe sind also sowohl effiziente Suchstrategien als auch ungestörte mnestische Funktionen des Arbeitsgedächtnisses notwendig. Die Farbe und Position der Boxen wird von Durchgang zu Durchgang variiert. Zudem erhöhen sich im Laufe des Tests die Anzahl der Boxen (3, 4, 6 und 8) und damit die Schwierigkeit.

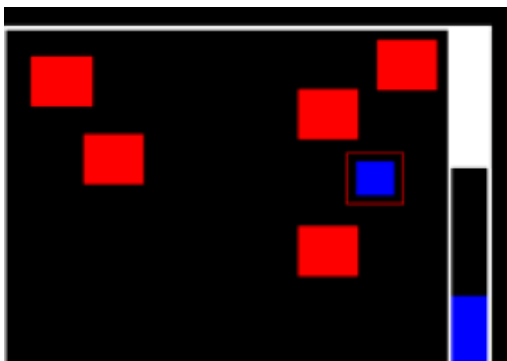


Abbildung 3.5: Screenshot einer Spatial Working Memory (SWM)-Aufgabe

Das ermittelte Strategie-Score ('strategy') gilt als Mass für die Effizienz der Strategienutzung, wobei der Wertebereich zwischen 1-37 liegt, mit 1 als dem besten Wert und 37 als dem schlechtesten. Ferner wird zwischen zwei möglichen Fehlertypen unterschieden: die 'between-search errors', bei denen die Versuchsperson innerhalb eines Suchdurchgangs nochmals eine Box öffnet, in der bereits ein Quadrat gefunden wurde, und die 'within-search errors', bei denen die Versuchsperson innerhalb eines Suchdurchgangs nochmals eine Box öffnet, die sich bereits als leer herausgestellt hat. Es wird sowohl die Gesamtzahl der Fehler ('total errors') als auch die Anzahl der Fehler in den einzelnen Schwierigkeitsstufen (bei 4, 6 und 8 Boxen) angegeben.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Für die Wahl der statistischen Methoden war neben dem Skalenniveau der Testverfahren auch die Möglichkeit, Kovariate mit einzubeziehen, ausschlaggebend. Die Variablen Geschlecht und soziale Integration sind nominalskaliert. Die Skalenniveaus der verwendeten psychiatrischen Skalen werden in der Literatur unterschiedlich gehandhabt. Meist ergibt sich die Schwere einer psychiatrischen Erkrankung aus dem Summenwert aller betreffenden Items. Bei den eingesetzten psychopathologischen (BDI, HamD, BAI, HamA, SCL-90-R, BHS, GAF) sowie neuropsychologischen Skalen (CANTAB) sind die Variablen in etwa gleichberechtigt abgebildet. Damit lässt sich der Summenwert als eine quasi-intervallskalierte Grösse betrachten. Im Falle eines Nichterfüllens der Voraussetzungen für ein Intervallskalaniveau (Normalverteilung, Varianzhomogenität), wurden entsprechende nichtparametrische Verfahren eingesetzt. Folgende Verfahren kamen zum Einsatz:

- Partielle Korrelationen mit 1-2 Kovariaten
- Bivariate Korrelationen
- Hierarchische Regressionsanalyse mit 2-3 Blöcken
- t-Tests für abhängige und unabhängige Stichproben
- Kolmogorov-Smirnov-Tests zur Überprüfung der Normalverteilungen
- Nichtparametrisches Verfahren: Mann-Whitney U-Test
- Levene-Test zur Ermittlung der Varianzgleichheit

Für die Auswertung wurde die Statistik Software SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA) eingesetzt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Stichprobenbeschreibung / Deskriptive Statistik

Die untersuchte Patientenstichprobe umfasst 40 Patienten (24 weiblich, 16 männlich). Tabelle 4.1 zeigt die soziodemografischen und klinischen Daten der Patientenstichprobe bei Klinikaustritt (t1) und beim Follow-Up t2 (M=622 Tage). Dabei entsprechen positive t-Werte einer Verbesserung der Symptomatik. Die durchschnittlichen Depressionswerte der Patienten bei Klinikaustritt weisen auf eine Remission der affektiven Symptomatik hin, da sie unter den gebräuchlichen Cutoff-Werten von 18 Punkten für den BDI und von 14 Punkten für den HamD lagen. Die gleiche Ausgangslage zeigte sich bei der Angstsymptomatik, wo die eruierten durchschnittlichen Mittelwerte bei Klinikaustritt unter dem klinisch üblichen Cutoff-Wert lagen. Die Werte des Wiedererkrankungsrisikos wurden operationalisiert durch die Anzahl depressiver Episoden bzw. durch die Anzahl psychiatrischer Hospitalisationen im Zeitintervall zwischen t1 (Klinikaustritt) und t2. Die neuropsychologischen Variablen der CANTAB Subtests wurden anhand von Altersnormen (16-23, 24-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 Jahre) genormt und z-transformiert. Um sicherzustellen, dass positive z-Werte überdurchschnittlichen kognitiven Leistungen entsprechen und negative unterdurchschnittlichen, wurde bei folgenden Tests eine Umkehrung des Vorzeichens vorgenommen: IED ‚total errors adjusted‘, IED ‚total trials adjusted‘, RVP ‚total misses‘, RVP ‚mean latency‘, SWM ‚total errors‘, SWM ‚between errors‘, SWM ‚within errors‘, SWM ‚strategy‘. Die Mehrzahl der neuropsychologischen Testwerte der Patienten bei Klinikaustritt kam durchschnittlich bis zu einer Standardabweichung unter den durchschnittlichen Werten der gesunden Normstichprobe vergleichbaren Alters zu liegen. Die in Tabelle 4.1 dargestellten Ergebnisse basieren auf dem von Ausreißern bereinigten Datenpool, weshalb die Stichprobengrößen der neuropsychologischen Subtests variieren.



Tabelle 4.1. Deskriptive Statistik der Patientenstichprobe

|  | t1    |       |    | t2    |       |    |        |
|--|-------|-------|----|-------|-------|----|--------|
|  | M     | SD    | N  | M     | SD    | N  | t      |
| <b>Depression</b>                                |       |       |    |       |       |    |        |
| BDI (Beck Depressionsinventar), Gesamtwert       | 17.33 | 13.33 | 40 | 16.20 | 12.91 | 40 | 0.66   |
| HamD (Hamilton Depressionsskala), Gesamtwert     | 11.35 | 8.80  | 40 | 11.90 | 9.33  | 40 | -0.36  |
| <b>Angst</b>                                     |       |       |    |       |       |    |        |
| BAI (Beck Angstinventar), Gesamtwert             | 19.50 | 13.12 | 40 | 15.90 | 12.38 | 40 | 2.05*  |
| HamA (Hamilton Angstskala), Gesamtwert           | 11.63 | 9.53  | 40 | 11.03 | 9.23  | 40 | 0.34   |
| <b>SCL-90-R (Symptomcheckliste)</b>              |       |       |    |       |       |    |        |
| Anzahl belastende Symptome (PST), T-Wert         | 59.00 | 12.14 | 25 | 59.08 | 14.31 | 40 | -0.04  |
| Intensität der Antworten (PSDI), T-Wert          | 56.20 | 12.98 | 25 | 57.08 | 11.56 | 40 | -0.40  |
| Generelle psych. Belastung (GSI), T- Wert        | 61.08 | 12.42 | 25 | 60.20 | 16.00 | 40 | 0.39   |
| <b>Generelles psychosoziales Funktionsniveau</b> |       |       |    |       |       |    |        |
| GAF  | 67.31 | 12.05 | 32 | 66.06 | 13.47 | 40 | 0.56   |
| <b>Hoffnungslosigkeit</b>                        |       |       |    |       |       |    |        |
| BHS, T-Wert (Beck Hoffnungslosigkeitsskala)      | 60.00 | 12.44 | 33 | 56.52 | 11.07 | 40 | 1.36   |
| <b>Wiedererkrankungsrisiko</b>                   |       |       |    |       |       |    |        |
| Anzahl depressiver Episoden zw. t1 u. t2         |       |       |    | 1.35  | 1.70  | 40 |        |
| Anzahl Hospitalisierungen zw. t1 u. t2           |       |       |    | .80   | 1.30  | 40 |        |
| <b>Weitere Parameter</b>                         |       |       |    |       |       |    |        |
| Alter bei t2                                     |       |       |    | 47.25 | 11.24 | 40 |        |
| Zeitintervall zwischen t1 und t2 (Tage)          |       |       |    | 622   | 283   | 40 |        |
| Soziale Integration bei t2                       |       |       |    | .53   | .51   | 40 |        |
| <b>Neuropsychologie</b>                          |       |       |    |       |       |    |        |
| CANTAB, IED stages completed                     | -0.67 | 1.75  | 40 | 0.18  | 0.51  | 40 | 3.21** |
| CANTAB, IED total errors adjusted (-)            | -0.57 | 1.61  | 40 | 0.17  | 0.66  | 40 | 3.07** |
| CANTAB, IED total trials adjusted (-)            | -0.57 | 1.63  | 40 | 0.06  | 0.79  | 40 | 2.68*  |
| CANTAB, PAL first trial memory score             | -0.01 | 1.09  | 40 | -0.21 | 1.26  | 40 | -1.01  |
| CANTAB, PAL stages completed                     | -0.45 | 1.35  | 39 | -0.45 | 1.46  | 40 | -0.01  |
| CANTAB, RVP total hits                           | -0.71 | 1.27  | 39 | -0.34 | 1.18  | 40 | 1.73   |
| CANTAB, RVP total misses (-)                     | -0.66 | 1.26  | 40 | -0.33 | 1.18  | 40 | 1.63   |
| CANTAB, RVP mean latency (-)                     | 0.41  | 1.35  | 40 | 0.76  | 1.58  | 40 | 1.21   |
| CANTAB, PRM number correct                       | -1.00 | 2.61  | 40 | -0.36 | 1.75  | 39 | 1.87   |
| CANTAB, SWM total errors (-)                     | -0.20 | 1.02  | 40 | -0.41 | 1.16  | 40 | -1.12  |
| CANTAB, SWM between errors (-)                   | 0.00  | 0.96  | 40 | -0.18 | 1.14  | 40 | -0.98  |
| CANTAB, SWM within errors (-)                    | 0.36  | 0.37  | 40 | 0.25  | 0.56  | 39 | -1.26  |
| CANTAB, SWM strategy (-)                         | 0.05  | 0.99  | 40 | 0.01  | 1.30  | 40 | -0.24  |

*Anmerkungen.* Soziale Integration: Selbsteinschätzung: 0 = 0-1 soziale Kontakte / Woche; 1 = 2+ soziale Kontakte / Woche; Alle neuropsychologischen Werte sind altersgenormt und z-transformiert; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: IED = Intra / -extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; bei CANTAB Subtests mit (-) wurde das Vorzeichen geändert; t-Werte beziehen sich auf Mittelwertsunterschiede zw. t1 u. t2; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Eine Poweranalyse anhand von G\*Power (Faul et al., 2009) ergab für die Testung der Hypothesen bei einer festgelegten Teststärke von .80 ( $1 - \beta$ ), einer vorgewählten schwachen bis mittleren Effektstärke von  $\epsilon_{\text{soll}} = .35$  (einseitig) und einem festgelegten Signifikanzniveau von  $\alpha = .05$  eine optimale Stichprobengröße von  $n_{\text{opt}} = 55$  Versuchspersonen.

## 4.2 Vorbereitende Analysen

Die zur Hypothesenprüfung verwendeten Untersuchungsvariablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf *Normalverteilung* überprüft. Es wurde auf einem Signifikanzniveau von  $p = 25\%$  geprüft (vgl. Hirsig, 2001, S. 5.66). Die Untersuchungsvariablen erfüllten alle die Kriterien der Normalverteilung mit der Ausnahme der beiden neuropsychologischen Subtests PAL ‚stages completed‘, welche beim Messzeitpunkt t1 nur über drei verschiedene Ausprägungsgrade differenziert sowie die Variable IED ‚stages completed‘, welche bei t2 über drei Ausprägungsgrade (7, 8, 9) und bei t1 über 5 Ausprägungsgrade verfügt. Für Berechnungen mit statistischen Verfahren, die eine Normalverteilung der Variablen voraussetzen, wurden die Hypothesen parallel zum parametrischen Verfahren mit entsprechenden nichtparametrischen Verfahren gerechnet. Wenn es zu Unterschieden zwischen den beiden Berechnungsarten wurden diese entsprechend dargestellt.

### 4.2.1 Ausreisser

Die erhobenen Variablen wurden anhand von Histogrammen auf Extremausprägungen geprüft. Um die ohnehin kleine Stichprobe nicht noch weiter zu verkleinern, wurden Testwerte, welche mehr als 11 Standardabweichungen unter / über dem Normmittelwert lagen, für die spezifischen Tests ausgeschlossen. In den neuropsychologischen Tests von CANTAB wurden so folgende vier Einzeltestergebnisse ausgeschlossen: RVP ‚total hits‘ zu t1 (Person TK85), PAL ‚stages completed‘ zu t1 (Person 1163), PRM ‚number correct‘ (Person TK73) und SWM ‚within errors‘ (Person TK57). Als Gründe für die unterdurchschnittlichen Leistungen kommt bei schwergradig depressiven Patienten ein Nichtverstehen der Aufgabenstellung in Frage. Ferner sind fehlende Motivation und in der Folge mangelnde Anstrengung denkbar. Da einige neuropsychologische Subtests auch nach der Bereinigung von Ausreißern einige auffällig tiefe Werte enthielten (was sich in den Standardabweichungen widerspiegelte), wurden einige neuropsychologische Fragestellungen zur Überprüfung der Resultate unter Ausschluss aller Ausreisser von  $> 4$  SD gerechnet. Auf diese Weise konnten die hochsignifikanten Ergebnisse repliziert werden.

### 4.2.2 Aggregierte Depressions- und Angstvariablen

Die Depressionssymptomatik wurde anhand von zwei Fragebögen erhoben, nämlich einem Selbst- (BDI) und einem Fremdbewertungsfragebogen (HamD) und als kontinuierliche Variablen gemessen anstatt in zwei Gruppen, da so mehr Varianz erfasst werden konnte (vgl. Biringer et al. 2007). Die Daten wurden zu einer integrativen Depressionsvariablen zusam-

mengeführt. Dazu wurden die Summenwerte der ursprünglichen Variablen z-transformiert und die Mittelwerte fusioniert. Die so entstandenen Depressionvariablen ‚Depressionskomposit zu t1‘ und ‚Depressionskomposit zu t2‘ beinhalten somit Selbst- und Fremdeinschätzung der Depression. Dasselbe Vorgehen wurde bei der Angstsymptomatik angewendet, indem die Daten aus der Selbst- (BAI) und der Fremdeinschätzung (HamA) in ein Angstkomposit zu t1 bzw. t2 zusammengeführt wurden.

#### 4.2.3 Kontrollvariablen

Im folgenden Abschnitt werden weitere Variablen dargestellt, welche einen Einfluss auf die abhängigen Variablen ausüben aber nicht Hauptgegenstand der vorliegenden Untersuchung waren (d.h. Störvariablen). Solche Störvariablen werden bei den Hypothesenprüfungen als Kontrollvariablen für die Berechnungen mitberücksichtigt. Zur Eruiierung dieser Störvariablen wurden bivariate Korrelationen nach Pearson zwischen verschiedenen Kontrollvariablen und ausgesuchten abhängigen Variablen für die Gesamtstichprobe gerechnet. Tabelle 4.2 gibt einen Überblick über die eingesetzten Kontrollvariablen.

Tabelle 4.2. Überblick über Längsschnitts-Fragestellungen, untersuchte Variablen und Kontrollvariablen

|      | <b>Unabhängige Variablen</b>   | <b>Abhängige Variablen</b>                        | <b>Kontrollvariablen</b>                |
|------|--|---|---|
| L1ab | CANTAB t1 (remittierte, depressive Patienten)  | Wiedererkrankungsrate                             | Zeitintervall, BDI t1                   |
| L2   | CANTAB t1  | Depression t2, Angst t2                           | BAI t1 für Angst, BDI t1 für Depression |
| L3   | Remittierte vs. depressive Patienten   | CANTAB Mittelwertsunterschiede im Verlauf (t1-t2) | keine                                   |
| L4   | CANTAB t1  | CANTAB t2   | BAI t1, BDI t1                          |
| L5   | Depression t1  | Wiedererkrankungsrate                             | Zeitintervall, Alter                    |
| L6   | Angst t1   | Wiedererkrankungsrate                             | Zeitintervall, Alter                    |
| L7   | Hoffnungslosigkeit t1  | Wiedererkrankungsrate                             | Zeitintervall, Alter                    |
| L8   | Psych. Symptombelastung (SCL-90: GSI)<br>Anzahl d. Symptome (SCL-90: PST)<br>Intensität der Belastung (SCL-90: PSDI)<br>Allg. psychosoziales Funktionsniveau (GAF) | Wiedererkrankungsrate                             | Zeitintervall, Alter                    |

*Anmerkungen.* CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; Zeitintervall = Zeitintervall (Tage) zwischen t1 und t2; BAI = Beck Angstinventar, Gesamtwert; BDI = Beck Depressionsinventar, Gesamtwert; SCL-90 = Symptomcheckliste; GAF = Allgemeines psychosoziales Funktionsniveau / Global assesement of functioning.

## 4.3 Querschnittsanalysen

### 4.3.1 Kognitive Funktionen im Querschnitt

Bevor auf die vier Querschnittsfragestellungen eingegangen wird, sollen die Ergebnisse der neuropsychologischen Variablen betrachtet werden.

Tabelle 4.3 und Abbildung 4.1 zeigen die kognitiven Testleistungen der depressiven Patienten bei Klinikaustritt (t1). Die Mittelwerte auf der z-Skala bilden die Abweichung zur altersnormierten Normstichprobe von gesunden Probanden ab. Die ausgeprägtesten kognitiven Beeinträchtigungen der untersuchten depressiven Patienten bei Klinikaustritt waren in den Bereichen der Wiedererkennung (Gedächtnis), der Daueraufmerksamkeit und des Aufmerksamkeitsfokuswechsels zu finden. In den Bereichen der Reaktionsgeschwindigkeit und des visuell-räumlichen Gedächtnisses erzielten die depressiven Patienten durchschnittlich bessere Leistungen als die gesunde Normstichprobe.

Tabelle 4.3. Neuropsychologische Variablen bei t1

| CANTAB Subtests               | Funktionsbereich                     | t1    |      |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------|------|
|                               |                                      | M     | SD   |
| IED stages completed          | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | -0.67 | 1.75 |
| IED total errors adjusted (-) | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | -0.57 | 1.61 |
| IED total trials adjusted (-) | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | -0.57 | 1.63 |
| PAL first trial memory score  | Visuell-räumliches Gedächtnis        | -0.01 | 1.09 |
| PAL stages completed          | Visuell-räumliches Gedächtnis        | -0.45 | 1.35 |
| RVP total hits                | Daueraufmerksamkeit                  | -0.71 | 1.27 |
| RVP total misses (-)          | Daueraufmerksamkeit                  | -0.66 | 1.26 |
| RVP mean latency (-)          | Reaktionsgeschwindigkeit             | 0.41  | 1.35 |
| PRM number correct            | Wiedererkennung                      | -1.00 | 2.61 |
| SWM total errors (-)          | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | -0.20 | 1.02 |
| SWM between errors (-)        | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | 0.00  | 0.96 |
| SWM within errors (-)         | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | 0.36  | 0.37 |
| SWM strategy (-)              | Strategiebildung                     | 0.05  | 0.99 |

*Anmerkungen.* Alle neuropsychologischen Werte sind altersgenormt und z-transformiert; n=39-40; bei CANTAB Subtests mit einem (-) wurde das Vorzeichen geändert; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / -extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory.

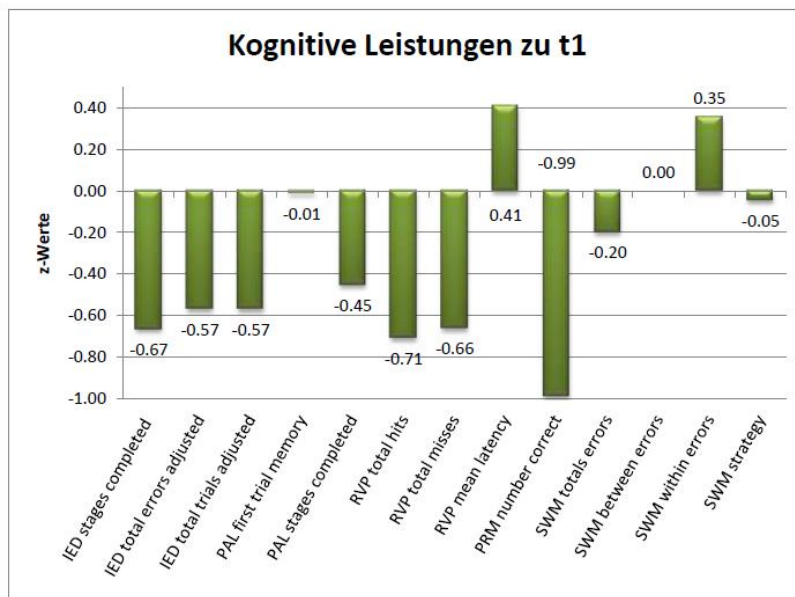


Abbildung 4.1: Kognitive Leistungen der untersuchten Gesamtstichprobe zu t1; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory.

Die neuropsychologischen Variablen zum Messzeitpunkt t2 sind in Tabelle 4.4 und Abbildung 4.2 im Vergleich zur gesunden Normstichprobe dargestellt. Die Ergebnisse fielen heterogen aus. Im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit waren die Leistungen der depressiven Patienten um  $\frac{3}{4}$  Standardabweichungen höher von denen der gesunden Normstichprobe.

Tabelle 4.4. Neuropsychologische Variablen bei t2.

| CANTAB Subtests               | Funktionsbereich                     | t2    |      |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------|------|
|                               |                                      | M     | SD   |
| IED stages completed          | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | 0.18  | 0.51 |
| IED total errors adjusted (-) | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | 0.17  | 0.66 |
| IED total trials adjusted (-) | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | 0.06  | 0.79 |
| PAL first trial memory score  | Visuell-räumliches Gedächtnis        | -0.21 | 1.26 |
| PAL stages completed          | Visuell-räumliches Gedächtnis        | -0.45 | 1.46 |
| RVP total hits                | Daueraufmerksamkeit                  | -0.34 | 1.18 |
| RVP total misses (-)          | Daueraufmerksamkeit                  | -0.33 | 1.18 |
| RVP mean latency (-)          | Reaktionsgeschwindigkeit             | 0.76  | 1.58 |
| PRM number correct            | Wiedererkennung                      | -0.36 | 1.75 |
| SWM total errors (-)          | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | -0.41 | 1.16 |
| SWM between errors (-)        | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | -0.18 | 1.14 |
| SWM within errors (-)         | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | 0.25  | 0.56 |
| SWM strategy (-)              | Strategiebildung                     | 0.01  | 1.30 |

Anmerkungen. Alle neuropsychologischen Werte sind altersgenormt und z-transformiert; bei CANTAB Subtests mit einem (-) wurde das Vorzeichen geändert; IED = Intra / - extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory.

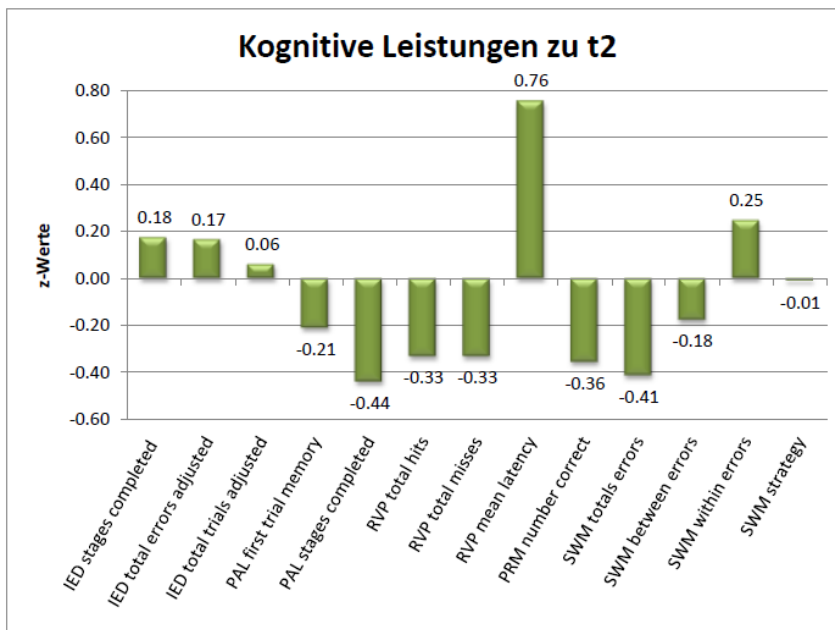


Abbildung 4.2: Kognitive Leistungen der untersuchten Gesamtstichprobe zu t2; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory.

Ebenfalls knapp über den Werten der Gesunden kamen die Leistungen der MDD Patienten im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels zu liegen. Die Bereiche der Daueraufmerksamkeit, des visuell-räumlichen Gedächtnisses, der Wiedererkennungslleistung und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses lagen weniger als eine halbe Standardabweichung unter den Werten der gesunden Normstichprobe. Im Folgenden werden die vier Querschnittshypothesen geprüft.

#### 4.3.1.1 Kognitive Funktionen von remittierten vs. depressiven Patienten im Querschnitt

Q1. Wie unterscheiden sich die kognitiven Leistungen von depressiven und remittierten Patienten im Querschnitt?

Zu dieser Fragestellung wurde der Mittelwertsvergleich der kognitiven Leistungen zwischen den depressiven und remittierten Patienten zu den Messpunkten t1 und t2 untersucht. Die Teilung der Stichprobe in depressive und remittierte Patienten erfolgte aufgrund des BDI-

Cutoff-Wertes von 18 Punkten. Es wurden ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt sowie nonparametrische Tests, um die Resultate auf Ausreisser zu testen.

Tabelle 4.5 stellt den Messzeitpunkt t1 dar. Die Leistungen der depressiven Patienten lagen zwischen -1.28 und 0.50, während sich die Mittelwerte der Leistungen bei den remittierten Patienten zwischen -0.80 und 0.26 bewegten. Der t-Test für unabhängige Stichproben (zweiseitig) ergab signifikante Unterschiede zwischen depressiven (n=16) und remittierten Patienten (n=24) im Bereich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM 'within errors'),  $T(38) = 2.409$ ,  $p < .022$ , adjustiert für ungleiche Varianzen. Der nonparametrische Test (Mann-Whitney U-Test) hingegen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen depressiven und remittierten Patienten. Dies deutet darauf hin, dass das signifikante Ergebnis aufgrund von Ausreissern zustandegekommen ist.

Tabelle 4.5. Mittelwertsvergleich der neuropsychologischen Variablen von remittierten vs. depressiven Patienten zu t1.

| CANTAB Subtests                | remittiert<br>(n=24) |      | depressiv<br>(n=16) |      | t     | Signifikanzen |        |
|--------------------------------|----------------------|------|---------------------|------|-------|---------------|--------|
|                                | M                    | SD   | M                   | SD   |       | t-Test        | U-Test |
| IED 'stages completed'         | -0.62                | 1.96 | -0.74               | 1.44 | -0.21 | 0.83          | 0.13   |
| IED 'total errors adjusted'    | -0.55                | 1.73 | -0.60               | 1.45 | -0.08 | 0.93          | 0.54   |
| IED 'total trials adjusted'    | -0.52                | 1.84 | -0.64               | 1.31 | -0.22 | 0.83          | 0.40   |
| PAL 'first trial memory score' | 0.01                 | 1.00 | -0.04               | 1.24 | -0.13 | 0.90          | 0.92   |
| PAL 'stages completed'         | -0.41                | 1.05 | -0.50               | 1.74 | -0.20 | 0.84          | 0.65   |
| RVP 'total hits'               | -0.78                | 1.31 | -0.61               | 1.25 | 0.42  | 0.68          | 0.62   |
| RVP 'total misses'             | -0.70                | 1.28 | -0.61               | 1.25 | 0.23  | 0.82          | 0.77   |
| RVP 'mean latency'             | 0.37                 | 1.45 | 0.47                | 1.24 | 0.24  | 0.81          | 0.85   |
| PRM 'number correct'           | -0.80                | 2.32 | -1.28               | 3.04 | -0.57 | 0.57          | 0.22   |
| SWM 'total errors'             | -0.26                | 1.04 | -0.12               | 1.01 | 0.42  | 0.68          | 0.53   |
| SWM 'between errors'           | -0.04                | 0.97 | 0.06                | 0.98 | 0.30  | 0.77          | 0.66   |
| SWM 'within errors'            | 0.26                 | 0.43 | 0.50                | 0.18 | 2.41  | 0.02*         | 0.24   |
| SWM 'strategy'                 | -0.04                | 1.10 | -0.06               | 0.84 | 0.05  | 0.96          | 0.63   |

*Anmerkungen.* t-Test für unabhängige Variablen bei  $df=38$  (zweiseitig) und Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben; alle neuropsychologischen Werte sind altersgenormt und z-transformiert; 'remittiert' = BDI t1 < 18; 'depressiv' = BDI t1 ≥ 18; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / -extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Abbildung 4.3 zeigt die kognitiven Leistungen zu t1 von remittierten und depressiven Patienten auf einer z-Skala. Auffallend sind die kognitiven Bereiche Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency') und visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM 'within errors'). In diesen Bereichen erzielten die Patienten tendenziell bessere Resultate als die gesunde Normstichprobe.

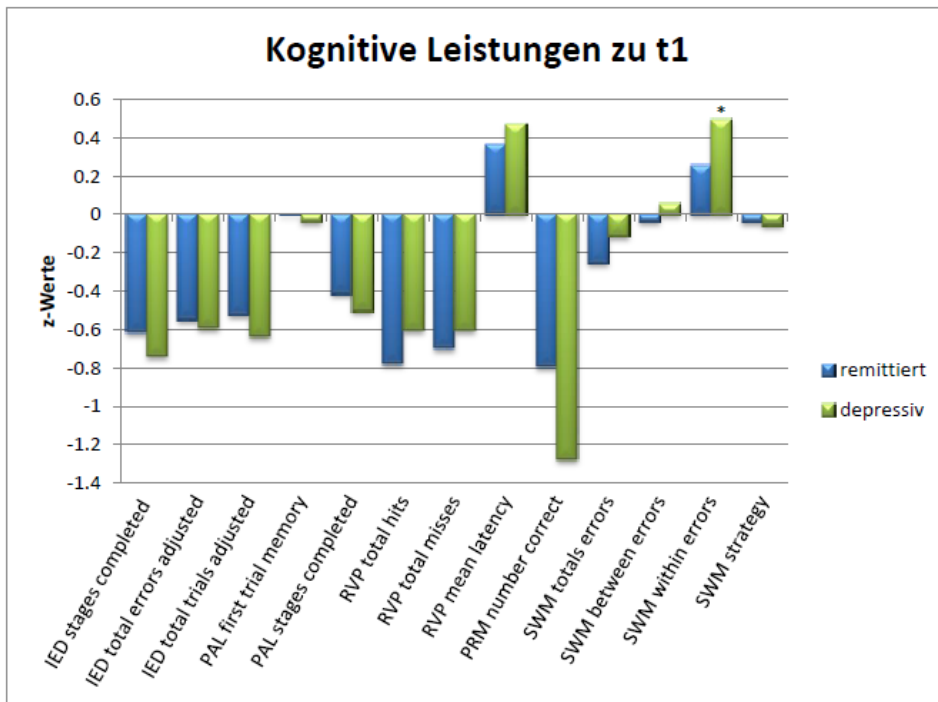


Abbildung 4.3: Kognitive Leistungen von depressiven und remittierten Patienten zu t1; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; depressiv = BDI t1  $\geq 18$ ; z-Skala basiert auf altersnormierter Normstichprobe.

Tabelle 4.6 beinhaltet die Werte für Messzeitpunkt t2. Die Leistungen der depressiven Patienten lagen zwischen -0.82 und 0.20, während sich die Mittelwerte der Leistungen bei den remittierten Patienten zwischen -0.62 und 1.17 bewegten. Der t-Test für unabhängige Stichproben (zweiseitig) ergab signifikant bessere Leistungen von remittierten gegenüber depressiven Patienten im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency'),  $T(38) = -2.105$ ,  $p < .042$ . Auswertungen anhand des nonparametrischen Mann-Whitney U-Tests hingegen ermittelten eine signifikant bessere Leistung der remittierten Patienten im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsles (IED 'total errors adjusted'). Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich durch negative Ausreisser bei den remittierten Patienten erklären.



Tabelle 4.6. Mittelwertsvergleich der neuropsychologischen Variablen von remittierten vs. depressiven Patienten zu t2.

| CANTAB Subtests                | remittiert<br>(n=24) |      | depressiv<br>(n=16) |      | t     | Signifikanzen |        |
|--------------------------------|----------------------|------|---------------------|------|-------|---------------|--------|
|                                | M                    | SD   | M                   | SD   |       | t-Test        | U-Test |
| IED 'stages completed'         | 0.16                 | 0.54 | 0.20                | 0.47 | 0.27  | 0.79          | 0.53   |
| IED 'total errors adjusted'    | 0.20                 | 0.71 | 0.12                | 0.60 | -0.36 | 0.72          | 0.02*  |
| IED 'total trials adjusted'    | 0.10                 | 0.84 | -0.01               | 0.74 | -0.42 | 0.68          | 0.10   |
| PAL 'first trial memory score' | 0.05                 | 1.24 | -0.60               | 1.22 | -1.65 | 0.11          | 0.37   |
| PAL 'stages completed'         | -0.62                | 1.57 | -0.17               | 1.29 | 0.94  | 0.35          | 0.32   |
| RVP 'total hits'               | -0.08                | 1.06 | -0.71               | 1.28 | -1.70 | 0.10          | 0.25   |
| RVP 'total misses'             | -0.08                | 1.06 | -0.71               | 1.28 | -1.70 | 0.10          | 0.25   |
| RVP 'mean latency'             | 1.17                 | 0.99 | 0.14                | 2.07 | -2.11 | 0.08          | 0.46   |
| PRM 'number correct'           | -0.07                | 1.68 | -0.82               | 1.81 | -1.32 | 0.19          | 0.13   |
| SWM 'total errors'             | -0.14                | 1.13 | -0.82               | 1.13 | -1.85 | 0.07          | 0.30   |
| SWM 'between errors'           | 0.09                 | 1.04 | -0.57               | 1.19 | -1.86 | 0.07          | 0.28   |
| SWM 'within errors'            | 0.32                 | 0.48 | 0.14                | 0.67 | -1.01 | 0.32          | 0.20   |
| SWM 'strategy'                 | 0.28                 | 1.34 | -0.40               | 1.16 | -1.66 | 0.10          | 0.26   |

Anmerkungen. t-Test für unabhängige Variablen bei  $df=38$  (zweiseitig, da ungleiche Varianzen) und Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben; alle neuropsychologischen Werte sind altersgenormt und z-transformiert; 'remittiert' = BDI t1 < 18; 'depressiv' = BDI t1  $\geq$  18; IED = Intra / -extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; \*  $p < .05$ .

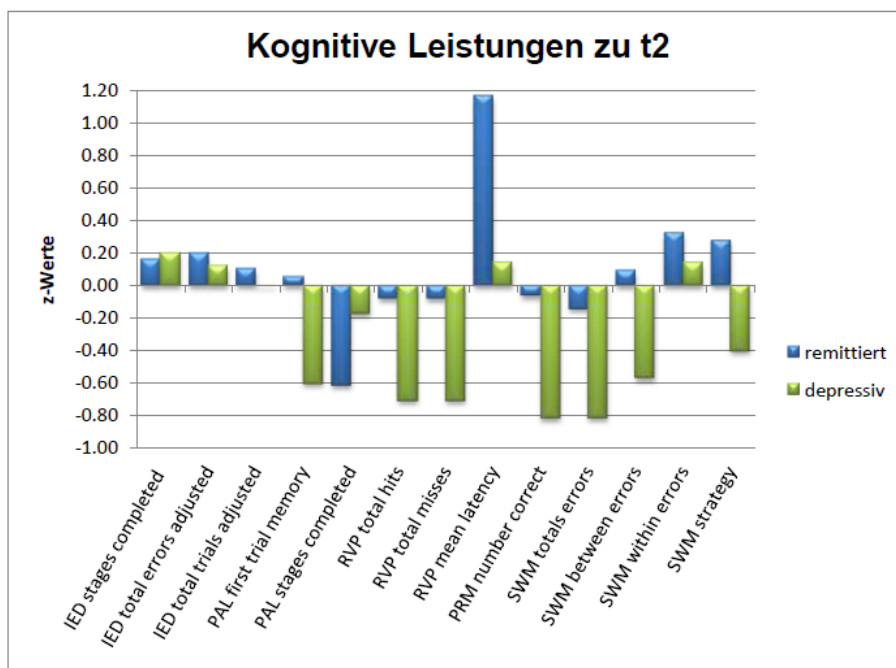


Abbildung 4.4: t-Test für gepaarten Stichproben; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; depressiv: BDI t1  $\geq$  18; z-Skala basiert auf altersnormierter Normstichprobe; \*  $p < .05$ .

Wie auf Abbildung 4.4 deutlich wird, unterschieden sich die kognitiven Leistungen von remittierten und depressiven Patienten zu t2 nicht signifikant. Remittierte Patienten erzielten tendenziell bessere Leistungen im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit. Der nonparametrische U-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Bereich der Aufmerksamkeitsfokuswechsel (IED 'total errors adjusted').

Alternativ zum BDI-Cutoff-Wert von 18 wurde die Fragestellung mit einem Cutoff-Wert von 14 Punkten durchgerechnet. Für Messzeitpunkt t1 ergaben sich dabei keine Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen, während für Messzeitpunkt t2 der t-Test für unabhängige Stichproben (zweiseitig) zwischen depressiven und remittierten Patienten signifikante Unterschiede bzgl. SWM 'total errors',  $t(38) = -2.282$ ,  $p < .028$  und SWM 'within errors',  $t(38) = -2.255$ ,  $p < .030$  hervorbrachte.

#### **4.3.1.2 Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeitsfunktionen und Exekutivfunktionen von remittierten vs. depressiven Patienten im Querschnitt**

Im Folgenden werden dieselben Resultate nach Funktionsbereichen dargestellt.

##### *a) Gedächtnisfunktionen im Querschnitt*

Abbildung 4.5 zeigt, dass sich die Gedächtnisfunktionen von depressiven und remittierten Patienten bei Klinikaustritt (t1) nur im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis (SWM 'within errors') signifikant unterschieden, wobei depressive Patienten erstaunlicherweise bessere Ergebnisse erzielten als remittierte Patienten. Dieser Effekt konnte in allen drei Subtests für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis festgestellt werden (SWM 'total errors', SWM 'between errors', SWM 'within errors'). Umgekehrt fielen die Werte der depressiven Patienten bei der reinen Wiedererkennungslleistung (PRM 'number correct') tendenziell tiefer aus als bei den remittierten Patienten.

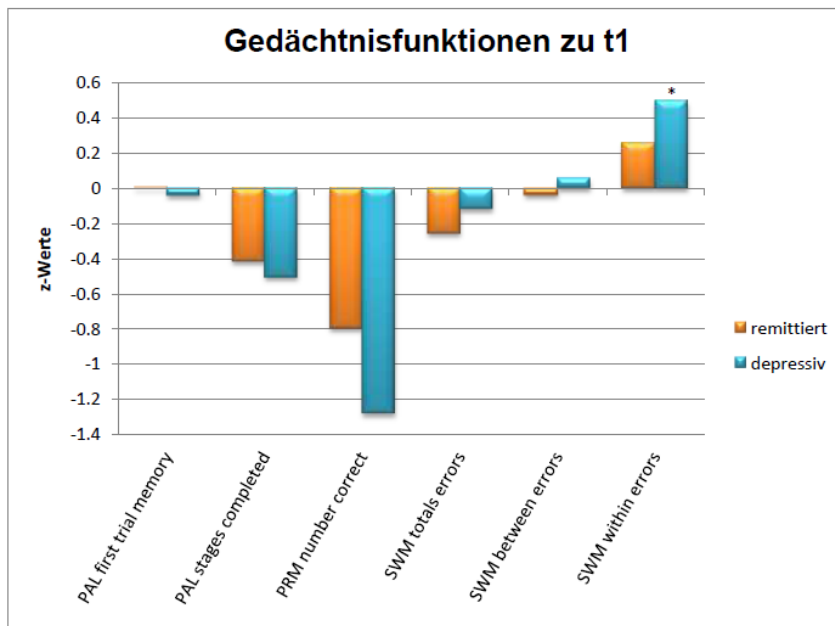


Abbildung 4.5: Gedächtnisfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t1; PAL ‚first trial memory‘, PAL ‚stages completed‘ = Visuell-räumliches Gedächtnis; PRM ‚number correct‘ = Visuelles Gedächtnis/Wiedererkennung; SWM ‚total errors‘, SWM ‚between errors‘, SWM ‚within errors‘ = Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis; depressiv: BDI t1  $\geq 18$ ; z-Skala basiert auf altersnormierter Normstichprobe.

Abbildung 4.6 zeigt die Gedächtnisfunktionen beim zweiten Messzeitpunkt t2. Remittierte Patienten erzielten dieses Mal in allen untersuchten Gedächtnis-Bereichen tendenziell bessere Leistungen im Vergleich zu depressiven Patienten.

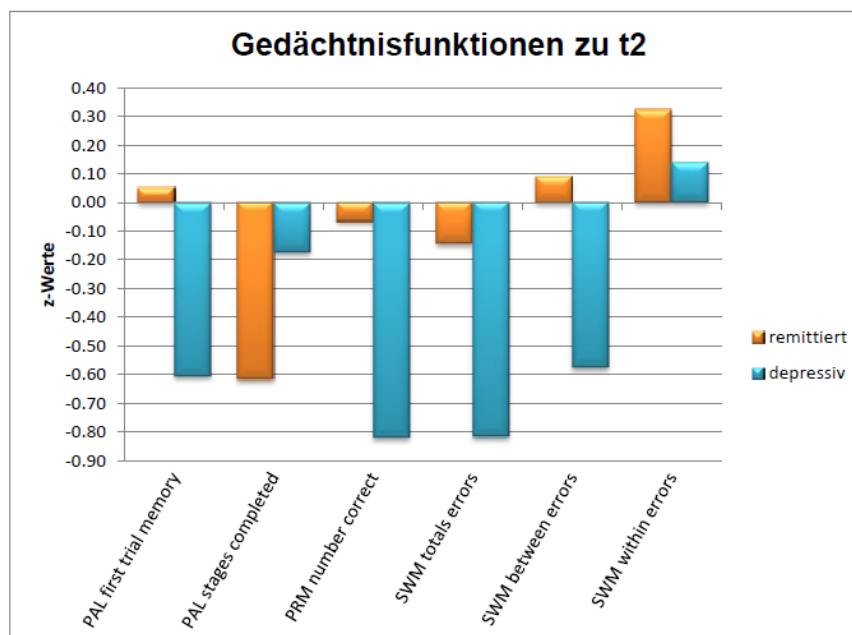
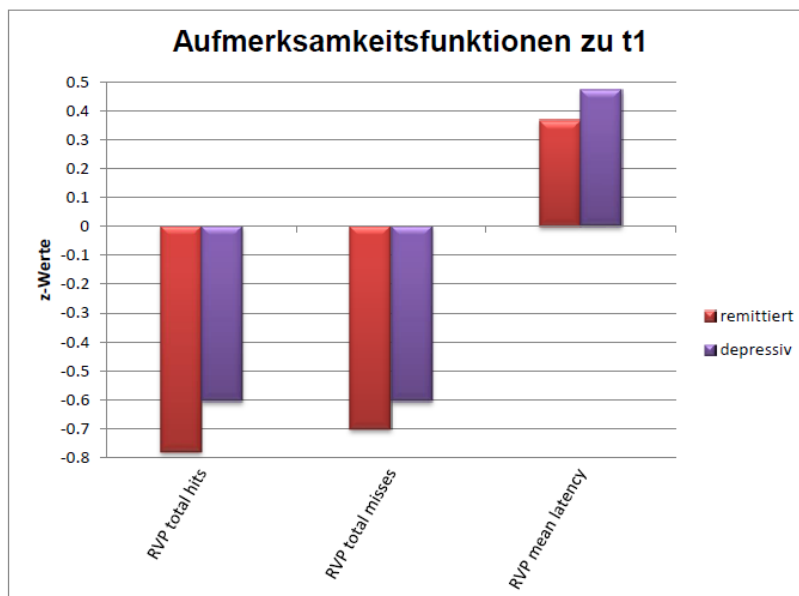


Abbildung 4.6: Gedächtnisfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t2; PAL ‚first trial memory‘, PAL ‚stages completed‘ = Visuell-räumliches Gedächtnis; PRM

,number correct = Visuelles Gedächtnis/Wiedererkennung; SWM ,total errors', SWM ,between errors', SWM ,within errors' = Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis; depressiv: BDI t1  $\geq 18$ ; z-Skala basiert auf altersnormierter Normstichprobe.

#### *b) Aufmerksamkeitsfunktionen im Querschnitt*

Bei den Aufmerksamkeitsfunktionen zum Messzeitpunkt t1 (Klinikaustritt) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen depressiven und remittierten Patienten. Abbildung 4.7 illustriert, dass die Leistungen im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ,mean latency') tendenziell höher waren als die der gesunden Normstichprobe – d.h. positive z-Werte - während die visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisleistungen tendenziell niedriger – d.h. negative z-Werte - ausfielen.



**Abbildung 4.7:** Aufmerksamkeitsfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t1; RVP ,total hits', RVP ,total misses' = Daueraufmerksamkeit; RVP ,mean latency' = Reaktionsgeschwindigkeit; depressiv: BDI t1  $\geq 18$ ; z-Skala basiert auf altersnormierter Normstichprobe.

Abbildung 4.8 zeigt die Aufmerksamkeitsfunktionen zum Messzeitpunkt t2. Die auffällige Überlegenheit der Aufmerksamkeitsleistungen von remittierten gegenüber depressiven Patienten liess sich nur im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ‚mean latency‘) signifikant nachweisen.

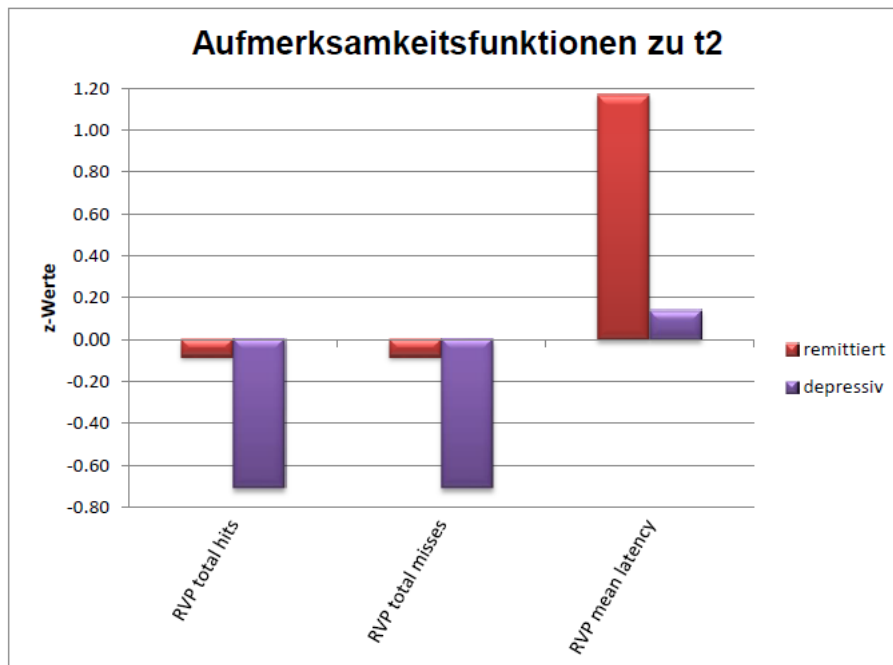


Abbildung 4.8: Aufmerksamkeitsfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t2; RVP ‚total hits‘, RVP ‚total misses‘ = Daueraufmerksamkeit; RVP ‚mean latency‘ = Reaktionsgeschwindigkeit; depressiv: BDI t1  $\geq 18$ ; z-Skala basiert auf altersnormierter Normstichprobe.

### c) Exekutivfunktionen im Querschnitt

Abbildung 4.9 veranschaulicht die Exekutivfunktionen der depressiven und remittierten Patienten zum Messzeitpunkt t1. Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen waren nicht signifikant. Die Leistungen im Bereich Aufmerksamkeitsfokuswechsel/Strategiebildung (IED ,stages completed', IED ,total errors adjusted', IED ,total trials adjusted') lagen bei beiden Subgruppen über eine halbe Standardabweichung unter den Werten der gesunden Normstichprobe, während die Leistungen im Bereich der Strategiebildung (SWM ,strategy') dem Durchschnitt der Normstichprobe entsprachen.

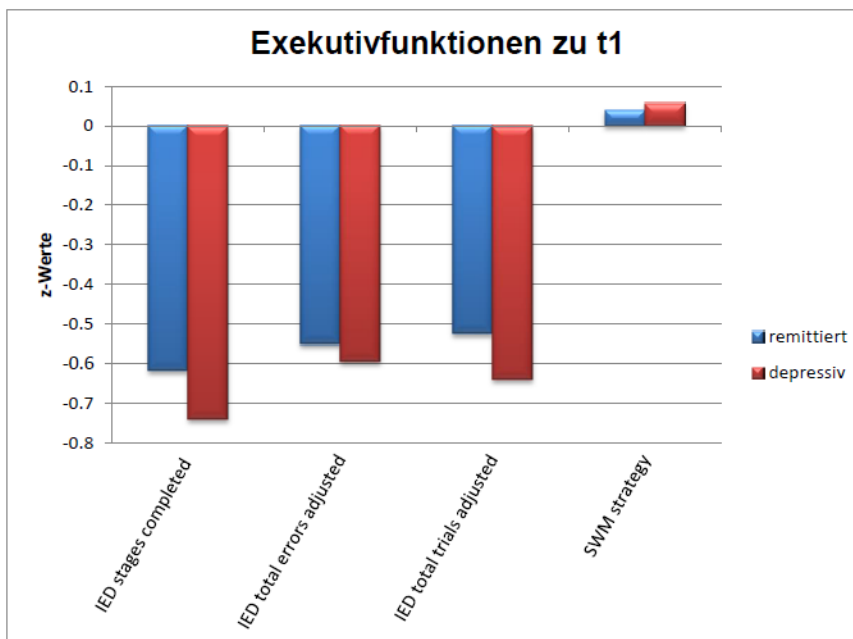


Abbildung 4.9: Exekutivfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t1; IED ,stages completed' = Strategiebildung/Aufmerksamkeitsfokuswechsel; IED ,total errors adjusted' = Aufmerksamkeitsfokuswechsel; IED ,total trials adjusted' = Strategiebildung; SWM ,strategy' = Strategiebildung; depressiv: BDI t1  $\geq 18$ ; z-Skala basiert auf altersnormierter Normstichprobe.

Die Exekutivfunktionen zum Messzeitpunkt t2 sind in Abbildung 4.10 dargestellt. Der augenfällige Unterschied der Leistungen im Bereich Strategiebildung (SWM ‚strategy‘) zwischen depressiven und remittierten Patienten fiel nicht signifikant aus, doch es konnte eine Tendenz gemessen werden:  $t(38) = -1.66$ ,  $p = .096$ .

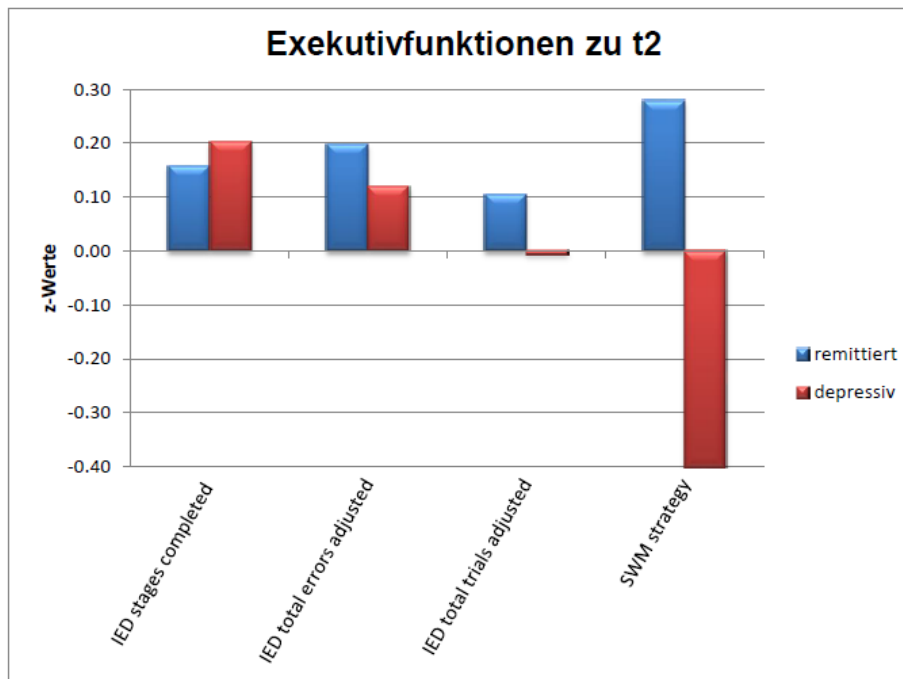


Abbildung 4.10: Exekutivfunktionen von depressiven und remittierten Patienten zu t2; IED ‚stages completed‘ = Strategiebildung/Aufmerksamkeitsfokuswechsel; IED ‚total errors adjusted‘ = Aufmerksamkeitsfokuswechsel; IED ‚total trials adjusted‘ = Strategiebildung; SWM ‚strategy‘ = Strategiebildung; depressiv: BDI t1  $\geq 18$ ; z-Skala basiert auf altersnormierter Normstichprobe.

#### 4.3.2 Zusammenhang von Depressions- und Angstsymptomatik mit kognitiven Variablen zu t1 (Querschnitt)

Um den Zusammenhang potenzieller Kontrollvariablen mit den neuropsychologischen Messwerten im Querschnitt zu eruieren, wurden bivariate Korrelationen der Depressions- und Angstsymptomatik mit den kognitiven Funktionen (CANTAB) im Querschnitt berechnet. Auf eine Kontrolle des Alters wurde verzichtet, da die kognitiven Werte von CANTAB bereits altersnormiert wurden. Die in Tabelle 4.7 dargestellten Ergebnisse entsprechen den folgenden Fragestellungen.

Q2a. Korreliert der Schweregrad der Depressionssymptomatik zu t1 mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt?

Der Schweregrad der Depression bei Klinikaustritt (BDI t1) korrelierte mit Beeinträchtigungen der Strategiebildung (IED ‚stages completed‘:  $p=.024$ ) und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM ‚within errors‘:  $p=.032$ ) zum selben Zeitpunkt bei  $n=39$ .

Q3a. Korreliert der Schweregrad der Angstsymptomatik zu t1 mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt?

Der Schweregrad der Angst bei Klinikaustritt (t1) zeigte keine signifikanten Korrelationen mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt.

Tabelle 4.7. Querschnittskorrelationen von Depressions- und Angstsymptomatik mit kognitiven Variablen zu t1 (Klinikaustritt).

| Messzeitpunkt t1             | Depressionssymptomatik |        |                     | Angstsymptomatik |       |               |
|------------------------------|------------------------|--------|---------------------|------------------|-------|---------------|
|                              | HamD                   | BDI    | Depressionskomposit | HAMA             | BAI   | Angstkomposit |
| IED stages completed         | -.131                  | -.063  | -.105               | -.139            | -.019 | -.093         |
| IED total errors adjusted    | -.124                  | -.006  | -.070               | -.106            | .016  | -.052         |
| IED total trials adjusted    | -.219                  | -.107  | -.177               | -.211            | -.065 | -.162         |
| PAL first trial memory score | -.049                  | -.165  | -.116               | .071             | -.214 | -.084         |
| PAL stages completed         | -.181                  | -.318* | -.271*              | .015             | -.230 | -.127         |
| RVP total hits               | -.130                  | .033   | -.053               | -.026            | -.078 | -.061         |
| RVP total misses             | -.160                  | .001   | -.086               | -.040            | -.104 | -.085         |
| RVP mean latency             | -.131                  | .035   | -.052               | -.001            | -.016 | -.010         |
| PRM number correct           | -.241                  | -.131  | -.202               | -.054            | -.051 | -.062         |
| SWM totals errors            | -.195                  | -.057  | -.137               | .001             | -.142 | -.082         |
| SWM between errors           | -.199                  | -.059  | -.140               | -.014            | -.137 | -.089         |
| SWM within errors            | .112                   | .297   | .222                | .131             | .030  | .095          |
| SWM strategy                 | -.025                  | .090   | .035                | .068             | -.028 | .024          |

*Anmerkungen.* Bivariate Korrelationen (einseitig) bei Messzeitpunkt t1 mit  $n=40$ ; HamD = Hamilton Depressionskala, Gesamtwert; BDI = Beck Depressionsinventar, Gesamtwert; Depressionskomposit (aus BDI, HamD); HamA = Hamilton Angstskaala, Gesamtwert; BAI = Beck Angstinventar, Gesamtwert; Angstkomposit (aus HamA, BAI); \*  $p < .05$ .

#### 4.3.3 Zusammenhang von Depressions- und Angstsymptomatik mit kognitiven Variablen zu t2 (Querschnitt)

Die Ergebnisse zu folgenden Fragestellungen sind in Tabelle 4.8 dargestellt.

Q2b. Korreliert der Schweregrad der Depressionssymptomatik zu t2 mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt?



Der Schweregrad der Depression bei Messzeitpunkt t2 korrelierte mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ,mean latency':  $p=.001$ ), der Daueraufmerksamkeit (RVP ,total hits':  $p=.020$ ; RVP ,total misses':  $p=.020$ ), des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM ,total errors':  $p=.003$ ; SWM ,between errors':  $p=.002$ ; SWM ,within errors':  $p=.028$ ), der Strategiebildung (SWM ,strategy':  $p=.004$ ) und des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL ,first trial memory score':  $p=.047$ ) zum selben Zeitpunkt.

**Q3b. Korreliert der Schweregrad der Angstsymptomatik zu t2 mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt?**

Der Schweregrad der Angst bei Messzeitpunkt t2 korrelierte signifikant mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen der Strategiebildung (SWM ,strategy':  $p=.001$ ), des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM ,total errors':  $p=.002$ ; SWM ,between errors':  $p=.002$ ), des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL ,first trial memory score':  $p=.010$ ; PRM ,number correct':  $p=.029$ ), der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ,mean latency':  $p=.002$ ) und der Daueraufmerksamkeit (RVP ,total hits':  $p=.014$ ; RVP ,total misses':  $p=.014$ ) zum selben Zeitpunkt.

Tabelle 4.8. Querschnittskorrelationen der Depressions- und Angstsymptomatik mit kognitiven Variablen zu t2.

| Messzeitpunkt t2             | Depressionssymptomatik |         |                      | Angstsymptomatik |         |                |
|------------------------------|------------------------|---------|----------------------|------------------|---------|----------------|
|                              | HamD                   | BDI     | Depressions-komposit | HAMA             | BAI     | Angst-komposit |
| IED stages completed         | .090                   | .011    | .055                 | .177             | .077    | .135           |
| IED total errors adjusted    | .007                   | -.076   | -.037                | .001             | -.133   | -.070          |
| IED total trials adjusted    | -.017                  | -.083   | -.054                | -.050            | -.142   | -.102          |
| PAL first trial memory score | -.144                  | -.269*  | -.225                | -.088            | -.368** | -.242          |
| PAL stages completed         | -.050                  | .047    | -.002                | .117             | -.004   | .060           |
| RVP total hits               | -.272*                 | -.326*  | -.325*               | -.180            | -.346*  | -.279*         |
| RVP total misses             | -.272*                 | -.326*  | -.325*               | -.180            | -.346*  | -.279*         |
| RVP mean latency             | -.376**                | -.493** | -.474**              | -.212            | -.451** | -.352*         |
| PRM number correct           | -.196                  | -.229   | -.233                | -.070            | -.305*  | -.199          |
| SWM totals errors            | -.170                  | -.428** | -.326*               | -.196            | -.453** | -.345*         |
| SWM between errors           | -.183                  | -.451** | -.346*               | -.183            | -.447** | -.334*         |
| SWM within errors            | -.193                  | -.308*  | -.273*               | -.242            | -.170   | -.219          |
| SWM strategy                 | -.206                  | -.415** | -.338*               | -.212            | -.469** | -.362*         |

*Anmerkungen.* Bivariate Korrelationen (einseitig) bei Messzeitpunkt t2 mit  $n=40$ ; HamD = Hamilton Depressionsskala, Gesamtwert; BDI = Beck Depressionsinventar, Gesamtwert; Depressions-komposit (aus BDI, HamD); HamA = Hamilton Angstskala, Gesamtwert; BAI = Beck Angstinventar, Gesamtwert; Angstkomposit (aus HamA, BAI); \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$ .

#### 4.3.4 Zusammenhang weiterer Variablen mit kognitiven Defiziten (Querschnitt)

Q4a. Korreliert das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven zu t1 mit dem Alter, dem Geschlecht, dem allgemeinen psychosozialen Funktionsniveau, dem Ausmass der Hoffnungslosigkeit und der Anzahl und Intensität psychischer Symptome zum gleichen Zeitpunkt?

Das *Alter* von Depressiven bei Klinikaustritt korrelierte positiv mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit (RVP ‚total hits‘:  $p=.014$ ; RVP ‚total misses‘:  $p=.016$ ), der Strategiebildung (SWM ‚strategy‘:  $p=.007$ ) und des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL ‚first trial memory‘:  $p=.016$ ) zum selben Zeitpunkt. Somit verzeichneten ältere depressive Patienten mehr kognitive Leistungsbeeinträchtigungen als jüngere. Das *Geschlecht* von Depressiven bei Klinikaustritt korrelierte signifikant mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen der Strategiebildung (SWM ‚strategy‘:  $p=.025$ ) zum selben Zeitpunkt, nämlich dass Männer besser abschlossen. Das *allgemeine psychosoziale Funktionsniveau* (GAF) von Depressiven bei Klinikaustritt korrelierte signifikant mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses (SWM ‚within errors‘:  $p=.011$ ). Der Schweregrad der *Hoffnungslosigkeit* (BHS, T-Wert) von Depressiven bei Klinikaustritt korrelierte nicht mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt bei  $n=33$ . Die *psychische Symptombelastung* (SCL-90 ‚GSI, T-Wert‘) von Depressiven bei Klinikaustritt (t1) korrelierte mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL ‚first trial memory score‘,  $p=.047$ ) zum selben Zeitpunkt.

Bei den Berechnungen zu dieser Fragestellung wurde auf eine Kontrolle des Alters verzichtet, da die kognitiven Variablen von CANTAB bereits altersnormiert worden sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.9 dargestellt.

Tabelle 4.9. Querschnittskorrelationen weiterer Variablen mit kognitiven Defiziten zu t1

| Messzeitpunkt t1             | Alter<br>(n=40) | Sex<br>(n=40) | GAF<br>(n=32) | BHS<br>(n=33) | Symptom-<br>belastung<br>(n=25) | Anzahl<br>Symptome<br>(n=25) | Symptom-<br>intensität<br>(n=25) |
|------------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| IED stages completed         | -.075           | .047          | .258          | -.048         | -.023                           | .011                         | .132                             |
| IED total errors adjusted    | -.029           | -.004         | .161          | .015          | .054                            | .109                         | .188                             |
| IED total trials adjusted    | -.179           | .131          | .275          | -.159         | -.151                           | -.158                        | .030                             |
| PAL first trial memory score | -.341*          | -.080         | -.123         | -.022         | -.342*                          | -.333                        | -.173                            |
| PAL stages completed         | -.372*          | .226          | .066          | -.182         | -.171                           | -.254                        | -.148                            |
| RVP total hits               | -.350*          | -.080         | .097          | -.124         | -.135                           | -.193                        | -.019                            |
| RVP total misses             | -.341*          | -.049         | .085          | -.066         | -.140                           | -.194                        | -.026                            |
| RVP mean latency             | -.181           | -.151         | .107          | -.085         | -.118                           | -.202                        | -.022                            |
| PRM number correct           | -.115           | -.168         | .241          | .044          | -.001                           | -.110                        | .216                             |
| SWM totals errors            | -.062           | -.083         | .058          | .023          | -.150                           | -.137                        | -.212                            |
| SWM between errors           | .089            | -.128         | .077          | .030          | -.099                           | -.076                        | -.182                            |
| SWM within errors            | .156            | -.227         | -.404*        | .231          | .198                            | .193                         | .143                             |
| SWM strategy                 | .383**          | -.311*        | -.046         | .210          | .182                            | .173                         | .061                             |

Anmerkungen. Bivariate Korrelation (einseitig); Sex = Geschlecht (m=0, w=1); GAF = Skala zur Erfassung des Funktionsniveaus; BHS = Becks Hoffnungslosigkeitsskala, T-Wert; Symptombelastung = SCL-90 Symptomcheckliste, GSI, T-Wert; Anzahl Symptome = SCL-90 Symptomcheckliste, PST, T-Wert; Symptomintensität = SCL-90 Symptomcheckliste, PSDI, T-Wert; \* p < .05; \*\* p < .01.

Q4b. Korreliert das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven zu t2 mit dem Alter, dem Geschlecht, der sozialen Integration, dem allgemeinen psychosozialen Funktionsniveau, dem Ausmass der Hoffnungslosigkeit und der Anzahl und Intensität psychischer Symptome zum gleichen Zeitpunkt?

Das *Alter* von Depressiven 1.8 Jahre nach Klinikaustritt korrelierte signifikant mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL ‚first trial memory score‘: p=.002; PAL ‚stages completed‘: p=.011) zum selben Zeitpunkt. Das *Geschlecht* von Depressiven korrelierte mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM ‚total errors‘: p=.028; SWM ‚between errors‘: p=.020; SWM ‚within errors‘: p=.028) beim Messzeitpunkt t2, nämlich, dass Männer signifikant bessere Leistungen erbrachten. Die *soziale Integration* von Depressiven 1.8 Jahre nach Klinikaustritt korrelierte mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ‚mean latency‘: p=.032) zum gleichen Zeitpunkt. Das *allgemeine psychosoziale Funktionsniveau* (GAF) von Depressiven 1.8 Jahre nach Klinikaustritt korrelierte nicht mit dem Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen zum selben Zeitpunkt. Es zeigte sich eine Tendenz zu Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis (SWM between errors‘: p=.067). Das Ausmass der *Hoffnungslosigkeit* (BHS, t-Wert) von Depressiven 1.8 Jahre nach Klinikaustritt korrelierte mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM ‚within errors‘: p=.042) zum selben Zeitpunkt. Die *psychische Symptombelastung* (SCL-90

,GSI, t-Wert') von Depressiven beim Messzeitpunkt t2 korrelierte mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ,mean latency':  $p=.009$ ) und der Strategiebildung (SWM ,strategy':  $p=.033$ ) zum selben Zeitpunkt. Die Anzahl der psychischen Symptome von Depressiven beim Messzeitpunkt t2 korrelierte mit Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ,mean latency':  $p=.020$ ) und der Strategiebildung (SWM ,strategy':  $p=.042$ ) zum selben Messzeitpunkt. Die *Intensität der Symptomausprägungen* (SCL-90'PSDI', t-Wert) von Depressiven 1.8 Jahre nach Klinikaustritt korrelierte mit dem Ausmass der Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL ,stages completed':  $p=.006$ ) und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM ,total errors':  $p=.020$ ; SWM ,between errors':  $p=.017$ ; SWM ,within errors':  $p=.023$ ).

Bei den Berechnungen dieser Fragestellung wurde auf eine Kontrolle des Alters verzichtet, da die kognitiven Variablen von CANTAB bereits altersnormiert worden sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.10 dargestellt.

Tabelle 4.10. Querschnittskorrelationen weiterer Variablen mit kognitiven Defiziten zu t2

| Messzeitpunkt t2             | Alter   | Sex    | Soz   | GAF    | BHS   | Symptombelastung | Anzahl Symptome | Symptomintensität |
|------------------------------|---------|--------|-------|--------|-------|------------------|-----------------|-------------------|
| IED stages completed         | .067    | .030   | -.187 | -.101  | .062  | .046             | .090            | -.053             |
| IED total errors adjusted    | .126    | .060   | -.189 | -.091  | .021  | -.078            | -.063           | -.109             |
| IED total trials adjusted    | -.042   | .060   | -.171 | -.080  | .000  | -.089            | -.089           | -.116             |
| PAL first trial memory score | -.454** | .114   | .003  | .041   | -.049 | -.220            | -.217           | -.028             |
| PAL stages completed         | -.361*  | .214   | -.109 | -.071  | .139  | .120             | .052            | .395**            |
| RVP total hits               | -.259   | -.234  | .132  | .219   | -.171 | -.207            | -.224           | -.065             |
| RVP total misses             | -.259   | -.234  | .132  | .219   | -.171 | -.207            | -.224           | -.065             |
| RVP mean latency             | -.208   | -.234  | .297* | .381** | -.214 | -.372**          | -.325*          | -.184             |
| PRM number correct           | -.178   | -.081  | .132  | .187   | -.127 | -.236            | -.194           | -.184             |
| SWM totals errors            | .130    | -.305* | .096  | .204   | -.211 | -.232            | -.172           | -.325*            |
| SWM between errors           | .238    | -.325* | .098  | .241   | -.194 | -.260            | -.190           | -.338*            |
| SWM within errors            | .193    | -.308* | .047  | .200   | -.194 | -.130            | -.109           | -.322*            |
| SWM strategy                 | .173    | -.246  | -.002 | .173   | -.157 | -.293*           | -.276*          | -.243             |

*Anmerkungen.* Bivariate Korrelation (einseitig) mit  $n=40$ ; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; Sex = Geschlecht ( $m=0$ ,  $w=1$ ); Soz = Soziale Integration ( $0=0-1$  Kontakte / Woche;  $1=1+$  Kontakte / Woche); GAF = Skala zur Erfassung des Funktionsniveaus; BHS = Becks Hoffnungslosigkeitsskala, T-Wert; Symptombelastung = SCL-90 Symptomcheckliste, GSI, T-Wert; Anzahl Symptome = SCL-90 Symptomcheckliste, PST, T-Wert; Symptomintensität = SCL-90 Symptomcheckliste, PSDI, T-Wert; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ .

## 4.4 Längsschnittsanalysen

### 4.4.1 Verlauf der neuropsychologischen Funktionen im Längsschnitt

Zu Verlauf und Stabilität der kognitiven Leistungen wurden zwei Fragestellungen geprüft. Erstere untersuchte die Stabilität der kognitiven Funktionen im Verlauf (L4), während sich die zweite Fragestellung den Unterschieden in der Entwicklung der kognitiven Leistungen zwischen depressiven und remittierten Patienten widmete (L3). Zunächst werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie in Tabelle 4.11 dargestellt. Dabei entsprechen positive t-Werte einer Verbesserung über den Verlauf.

Tabelle 4.11. Neuropsychologische Variablen im Verlauf

| CANTAB Subtests               | Funktionsbereich                     | t1    |      | t2    |      | t      |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------|------|-------|------|--------|
|                               |                                      | M     | SD   | M     | SD   |        |
| IED stages completed          | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | -0.67 | 1.75 | 0.18  | 0.51 | 3.21** |
| IED total errors adjusted (-) | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | -0.57 | 1.61 | 0.17  | 0.66 | 3.07** |
| IED total trials adjusted (-) | Aufmerksamkeitsfokuswechsel          | -0.57 | 1.63 | 0.06  | 0.79 | 2.68*  |
| PAL first trial memory score  | Visuell-räumliches Gedächtnis        | -0.01 | 1.09 | -0.21 | 1.26 | -1.01  |
| PAL stages completed          | Visuell-räumliches Gedächtnis        | -0.45 | 1.35 | -0.45 | 1.46 | -0.01  |
| RVP total hits                | Daueraufmerksamkeit                  | -0.71 | 1.27 | -0.34 | 1.18 | 1.73   |
| RVP total misses (-)          | Daueraufmerksamkeit                  | -0.66 | 1.26 | -0.33 | 1.18 | 1.63   |
| RVP mean latency (-)          | Reaktionsgeschwindigkeit             | 0.41  | 1.35 | 0.76  | 1.58 | 1.21   |
| PRM number correct            | Wiedererkennung                      | -1.00 | 2.61 | -0.36 | 1.75 | 1.87   |
| SWM total errors (-)          | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | -0.20 | 1.02 | -0.41 | 1.16 | -1.12  |
| SWM between errors (-)        | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | 0.00  | 0.96 | -0.18 | 1.14 | -0.98  |
| SWM within errors (-)         | Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis | 0.36  | 0.37 | 0.25  | 0.56 | -1.26  |
| SWM strategy (-)              | Strategiebildung                     | 0.05  | 0.99 | 0.01  | 1.30 | -0.24  |

*Anmerkungen.* t-Test von gepaarten Stichproben; Alle neuropsychologischen Werte sind altersgenormt und z-transformiert; bei CANTAB Subtests mit einem (-) wurde das Vorzeichen geändert; IED = Intra / -extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Tabelle 4.11 und Abbildung 4.11 illustrieren den Verlauf der neuropsychologischen Variablen zwischen Klinikaustritt (t1) und der Katamnese (t2). Die Werte auf der z-Skala bilden die Abweichung zur altersnormierten Normstichprobe von gesunden Probanden ab.

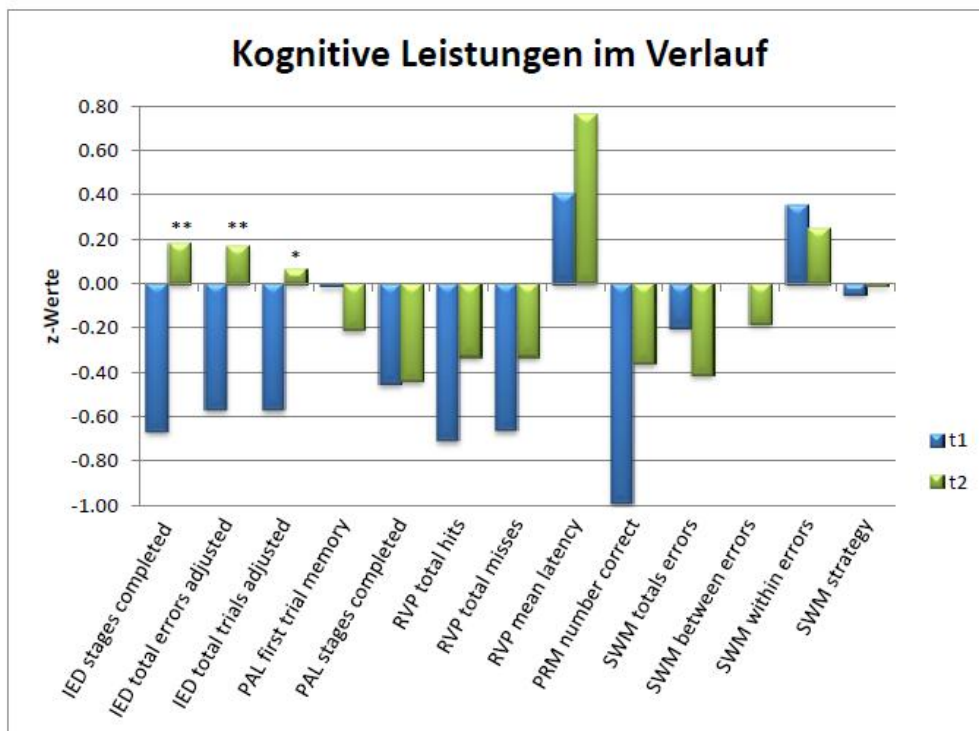


Abbildung 4.11: Kognitive Leistungen der untersuchten Gesamtstichprobe im Verlauf; Signifikanzen ermittelt anhand t-Test für gepaarte Stichproben; IED = Intra / -extra-dimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ .

Die Leistungen der untersuchten Patienten verbesserten sich zwischen Klinikaustritt und Katamnesezeitpunkt signifikant in den Bereichen der Aufmerksamkeitsfunktionen, insbesondere im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels (IED 'stages completed'; IED 'total errors'; IED 'total trials'). Zudem waren Tendenzen einer Leistungsverbesserung im Bereich der Daueraufmerksamkeit (RVP 'total hits'; RVP 'total misses'), der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency') und des visuellen Gedächtnisses bzw. der Wiedererkennungslleistung (PRM 'number correct') zu beobachten. Bei einigen Bereichen wie beim visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zeigten sich geringfügige Verschlechterungen der Leistungen, die jedoch statistisch nicht signifikant ausfielen. Im Folgenden werden die kognitiven Testleistungen nach Funktionsbereich dargestellt: Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeitsfunktionen und Exekutivfunktionen.

#### 4.4.1.1. Gedächtnisfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf

Die Gedächtnisfunktionen von Depressiven über den Verlauf sind in Abbildung 4.12 dargestellt. Es fällt auf, dass die kognitiven Leistungen im Verlauf tendenziell abnahmen und mehrheitlich unterhalb der gesunden Normstichprobe lagen (negative z-Werte). Einzig bei der Wiedererkennungslleistung (PRM 'number correct') konnte eine statistisch nicht signifikante Verbesserung verfolgt werden.

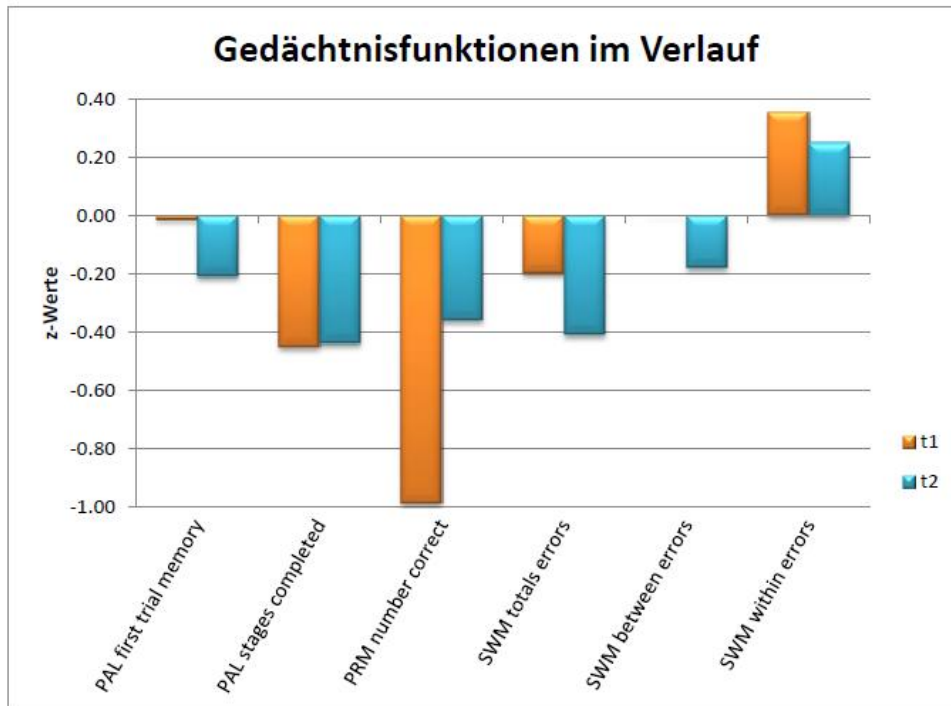


Abbildung 4.12: Gedächtnisfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf, verglichen mit altersnormierter, gesunder Normstichprobe anhand der z-Werte; PAL ‚first trial memory‘, PAL ‚stages completed‘ = Visuell-räumliches Gedächtnis; PRM ‚number correct‘ = Visuelles Gedächtnis/Wiedererkennung; SWM ‚total errors‘, SWM ‚between errors‘, SWM ‚within errors‘ = Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis.

#### 4.4.1.2 Aufmerksamkeitsfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf

Die Aufmerksamkeitsfunktionen werden in Abbildung 4.13 illustriert. Die Ergebnisse der depressiven Patienten im Bereich der Daueraufmerksamkeit (RVP 'total hits'; RVP 'total misses') lagen bei Klinikaustritt zirka 0.7 Standardabweichungen unterhalb der gesunden Normstichprobe und wiesen im Verlauf eine Tendenz zur Verbesserung auf. Die Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit blieben aber über den Verlauf hinweg bestehen. Die Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency') hingegen war bei den untersuchten depressiven Patienten zu beiden Messzeitpunkten kürzer als bei der gesunden Eichstichprobe.

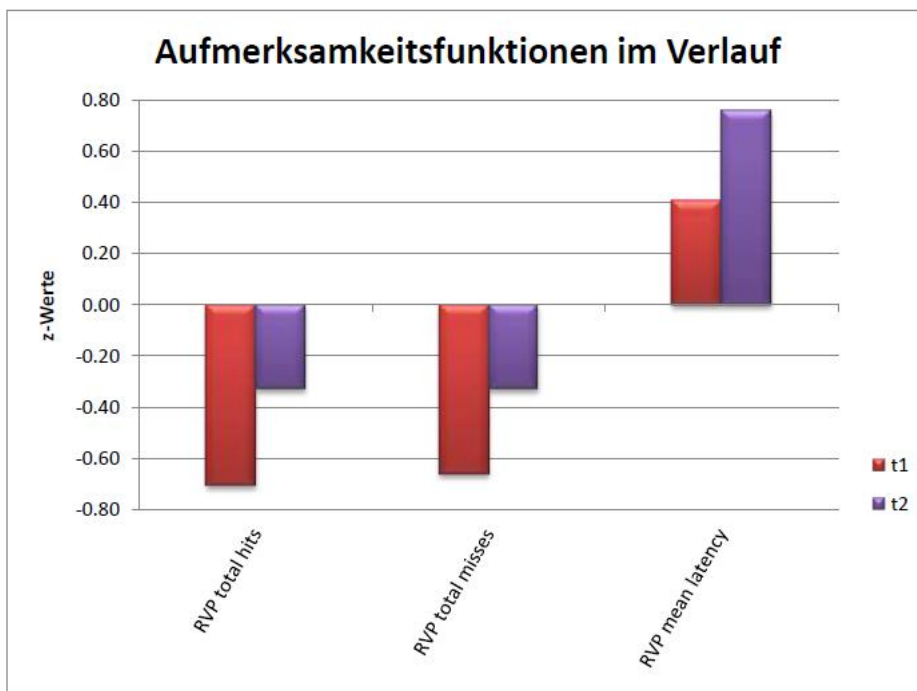


Abbildung 4.13: Aufmerksamkeitsfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf, verglichen mit altersnormierter, gesunder Normstichprobe anhand der z-Werte; RVP 'total hits', RVP 'total misses' = Daueraufmerksamkeit; RVP 'mean latency' = Reaktionsgeschwindigkeit.



#### 4.4.1.3 Exekutivfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf

Der Verlauf der Exekutivfunktionen ist in Abbildung 4.14 ersichtlich. Im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels (IED 'stages completed'; IED 'total errors adjusted'; IED total trials adjusted') kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Leistungen im Verlauf. Während die Werte in diesem Bereich bei Klinikaustritt (t1) mehr als eine halbe Standardabweichung unterhalb der gesunden Normstichprobe lag, verschwanden die Defizite beim zweiten Messzeitpunkt vollständig. Einzig der Bereich der Strategiebildung blieb statistisch gesehen über die untersuchte Messzeitspanne unverändert.

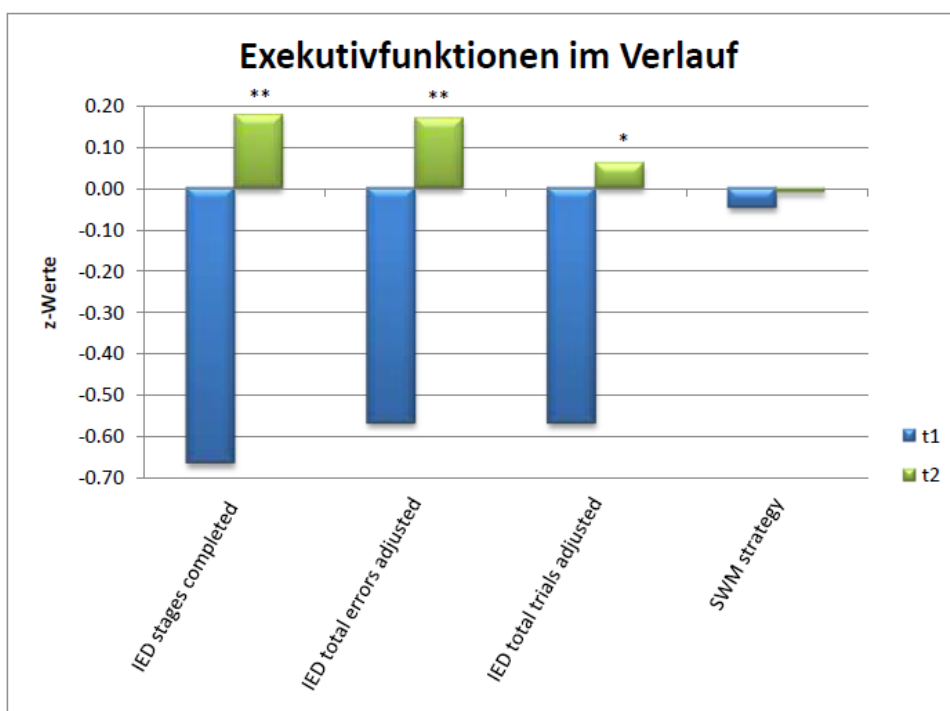


Abbildung 4.14: Exekutivfunktionen von Depressionspatienten im Verlauf, verglichen mit altersnormierter Normstichprobe anhand der z-Skala; t-Test für gepaarte Stichproben; IED 'stages completed' = Strategiebildung/Aufmerksamkeitsfokuswechsel; IED 'total errors adjusted' = Aufmerksamkeitsfokuswechsel; IED 'total trials adjusted' = Aufmerksamkeitsfokuswechsel; SWM 'strategy' = Strategiebildung; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ .

#### 4.4.2 Stabilität der neuropsychologischen Funktionen im Längsschnitt

L4. Welche kognitiven Funktionsbereiche von depressiven Patienten weisen die höchste Stabilität im Verlauf auf?

Unter Stabilität wird in dieser Fragestellung die Korrelation spezifischer kognitiver Subtests im Verlauf verstanden. Eine hohe Stabilität bezeichnet somit eine hohe Korrelation über Zeit. Es wurde eine partielle Korrelation (einseitig) mit kontrollierter Depressions- und Angstsymptomatik zu t1 (BDI = Beck Depressionsinventar; BAI = Beck Angstinventar) mit einer Stichprobengröße von n=40 gerechnet. Tabelle 4.12 zeigt eine durchgehende Stabilität der kognitiven Funktionsbereiche im Längsschnitt. Insbesondere das visuell-räumliche Gedächtnis (PAL ‚stages completed‘:  $p < .001$ ), das visuelle Gedächtnis (PRM ‚number correct‘:  $p < .001$ ), die Daueraufmerksamkeit (RVP ‚total hits‘:  $p = .003$ ; RVP ‚total misses‘:  $p = .002$ ) und die Strategiebildung (SWM ‚strategy‘:  $p < .001$ ) stellten sich als äusserst stabil heraus bei kontrollierter Angst (BAI t1) und Depression (BDI t1). Kognitive Funktionen mit geringer Stabilität im Verlauf waren die Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ‚mean latency‘:  $p = .059$ ) und das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis (SWM ‚within errors‘:  $p = .072$ ).

Tabelle 4.12. Korrelationen der kognitiven Funktionsbereiche im Längsschnitt

| Stabilität der CANTAB Subtests im Längsschnitt               | Korrelationen |
|--|---------------|
| Strategiebildung (IED stages completed)                      | .362*         |
| Aufmerksamkeitsfokuswechsel (IED total errors adjusted)      | .379*         |
| Strategiebildung (IED total trials adjusted)                 | .436**        |
| Visuell-räumliches Gedächtnis (PAL first trial memory score) | .448**        |
| Visuell-räumliches Gedächtnis (PAL stages completed)         | .591***       |
| Daueraufmerksamkeit (RVP total hits)                         | .467**        |
| Daueraufmerksamkeit (RVP total misses)                       | .474**        |
| Reaktionsgeschwindigkeit (RVP mean latency)                  | .273          |
| Visuelles Gedächtnis (PRM number correct)                    | .582***       |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM totals errors)     | .408**        |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM between errors)    | .411**        |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM within errors)     | .411          |
| Strategiebildung (SWM strategy)                              | .629***       |

*Anmerkungen.* Partielle Korrelationen (einseitig) mit kontrollierter Depressionssymptomatik t1 (BDI = Beck Depressionsinventar) und Angstsymptomatik zu t1 (BAI = Beck Angstinventar) bei n=40, df=32; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$ .

Tabelle 4.13. Korrelationen der Depressions- und Angstsymptomatik zu t1 mit den kognitiven Funktionen zu t2

| <b>CANTAB Subtests zu t2</b>                                 | <b>t1<br/>Angst</b> | <b>t1<br/>Depression</b> |
|--|---------------------|--------------------------|
| Strategiebildung (IED stages completed)                      | .037                | -.295*                   |
| Aufmerksamkeitsfokuswechsel (IED total errors adjusted)      | -.020               | -.285*                   |
| Strategiebildung (IED total trials adjusted)                 | -.073               | -.348*                   |
| Visuell-räumliches Gedächtnis (PAL first trial memory score) | -.413**             | -.378**                  |
| Visuell-räumliches Gedächtnis (PAL stages completed)         | -.049               | -.024                    |
| Daueraufmerksamkeit (RVP total hits)                         | -.364*              | -.257                    |
| Daueraufmerksamkeit (RVP total misses)                       | -.364*              | -.257                    |
| Reaktionsgeschwindigkeit (RVP mean latency)                  | -.376**             | -.446**                  |
| Visuelles Gedächtnis (PRM number correct)                    | -.231               | -.249                    |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM totals errors)     | -.350*              | -.295*                   |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM between errors)    | -.340*              | -.306*                   |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM within errors)     | -.275*              | -.035                    |
| Strategiebildung (SWM strategy)                              | -.299*              | -.275*                   |

*Anmerkungen.* Bivariate Korrelation (einseitig) mit n=40; Angst = BAI, Beck Angstinventar; Depression = Beck Depressionsinventar; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; BDI = Beck Depressionsinventar; BAI = Beck Angstinventar; \* p < .05; \*\* p < .01.

Tabelle 4.13 stellt die bivariaten Korrelationen der Depressions- bzw. Angstsymptomatik mit den kognitiven Variablen bei t2 dar. Die beiden Variablen wurden als Kovariaten in die partielle Korrelation einbezogen.

#### 4.4.3 Verlauf der neuropsychologischen Funktionen von remittierten vs. depressiven Patienten

L3. Wie entwickeln sich die kognitiven Leistungen im Verlauf bei der Subgruppe der depressiven Patienten gegenüber remittierten Patienten?

Zu dieser Fragestellung wurden die Mittelwerte der depressiven und remittierten Patienten im Längsschnitt untersucht. Als Kriterium zur Bildung der Subgruppen wurde ein BDI-Cutoff-Wert von 18 Punkten verwendet. Alle Patienten, welche bei Klinikaustritt (t1) eine BDI-Punktzahl von  $\geq 18$  erreichten, wurden der depressiven Subgruppe zugewiesen, jene mit  $< 18$  Punkten der remittierten Gruppe. Tabelle 4.14 gibt einen Überblick über die Testleistungen der depressiven und remittierten Patienten in den kognitiven Subtests.

Tabelle 4.14. Kognitive Leistungen von depressiven und remittierten Patienten im Verlauf

| <b>CANTAB Subtests</b>              | <b>t1</b> |           | <b>t2</b> |           |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>remittierte Patienten (n=24)</b> | <b>M</b>  | <b>SD</b> | <b>M</b>  | <b>SD</b> |
| IED 'stages completed'              | -0.62     | 1.96      | 0.16      | 0.54      |
| IED 'total errors adjusted'         | -0.55     | 1.73      | 0.20      | 0.71      |
| IED 'total trials adjusted'         | -0.52     | 1.84      | 0.10      | 0.84      |
| PAL 'first trial memory score'      | 0.01      | 1.00      | 0.05      | 1.24      |
| PAL 'stages completed'              | -0.41     | 1.05      | -0.62     | 1.57      |
| RVP 'total hits'                    | -0.78     | 1.31      | -0.08     | 1.06      |
| RVP 'total misses'                  | -0.70     | 1.28      | -0.08     | 1.06      |
| RVP 'mean latency'                  | 0.37      | 1.45      | 1.17      | 0.99      |
| PRM 'number correct'                | -0.80     | 2.32      | -0.07     | 1.68      |
| SWM 'totals errors'                 | -0.26     | 1.04      | -0.14     | 1.13      |
| SWM 'between errors'                | -0.04     | 0.97      | 0.09      | 1.04      |
| SWM 'within errors'                 | 0.26      | 0.43      | 0.32      | 0.48      |
| SWM 'strategy'                      | 0.04      | 1.10      | 0.28      | 1.34      |
| <b>depressive Patienten (n=16)</b>  |           |           |           |           |
| IED 'stages completed'              | -0.74     | 1.44      | 0.20      | 0.47      |
| IED 'total errors adjusted'         | -0.60     | 1.45      | 0.12      | 0.60      |
| IED 'total trials adjusted'         | -0.64     | 1.31      | -0.01     | 0.74      |
| PAL 'first trial memory score'      | -0.04     | 1.24      | -0.60     | 1.22      |
| PAL 'stages completed'              | -0.50     | 1.74      | -0.17     | 1.29      |
| RVP 'total hits'                    | -0.61     | 1.25      | -0.71     | 1.28      |
| RVP 'total misses'                  | -0.61     | 1.25      | -0.71     | 1.28      |
| RVP 'mean latency'                  | 0.47      | 1.24      | 0.14      | 2.07      |
| PRM 'number correct'                | -1.28     | 3.04      | -0.82     | 1.81      |
| SWM 'totals errors'                 | -0.12     | 1.01      | -0.82     | 1.13      |
| SWM 'between errors'                | 0.06      | 0.98      | -0.57     | 1.19      |
| SWM 'within errors'                 | 0.50      | 0.18      | 0.14      | 0.67      |
| SWM 'strategy'                      | 0.06      | 0.84      | -0.40     | 1.16      |

Anmerkungen. 'remittiert' = BDI t1 < 18; 'depressiv' = BDI t1 ≥ 18; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; negative Mittelwertsdifferenzen bedeuten eine Verbesserung zwischen t1 und t2.

Tabelle 4.15 zeigt die Veränderungen der kognitiven Leistungen anhand eines t-Tests für gepaarte Stichproben (zweiseitig) bei *remittierten* Depressionspatienten. Dabei bedeuten positive Mittelwertsunterschiede eine Verbesserung der kognitiven Leistungen zwischen t1 und t2, negative eine Verschlechterung.

Tabelle 4.15. Mittelwertsdifferenzen remittierter Depressionspatienten im Längsschnitt

| Gepaarte CANTAB Subtests |   | Gepaarte Differenzen (n=24) |      |       |                 |
|--------------------------|---|-----------------------------|------|-------|-----------------|
|                          |   | M der Differenzen           | SD   | t     | Sig. (2-seitig) |
| <b>Paar 1</b>            | IED 'stages completed' t2 – IED 'stages completed' t1                 | 0.86                        | 1.90 | 2.22  | .036*           |
| <b>Paar 2</b>            | IED 'total errors adjusted' t2 – IED 'total errors adjusted' t1       | 0.86                        | 1.68 | 2.50  | .020*           |
| <b>Paar 3</b>            | IED 'total trials adjusted' t2 – IED 'total trials adjusted' t1       | 0.77                        | 1.73 | 2.17  | .040*           |
| <b>Paar 4</b>            | PAL 'first trial memory score' t2 – PAL 'first trial memory score' t1 | 0.06                        | 1.30 | 0.24  | .812            |
| <b>Paar 5</b>            | PAL 'stages completed' t2 – PAL 'stages completed' t1                 | -0.23                       | 1.34 | -0.81 | .426            |
| <b>Paar 6</b>            | RVP 'total hits' t2 – RVP 'total hits' t1                             | 0.62                        | 1.19 | 2.51  | .020*           |
| <b>Paar 7</b>            | RVP 'total misses' t2 – RVP 'total misses' t1                         | 0.55                        | 1.14 | 2.38  | .026*           |
| <b>Paar 8</b>            | RVP 'mean latency' t2 – RVP 'mean latency' t1                         | 0.71                        | 1.07 | 3.23  | .004**          |
| <b>Paar 9</b>            | PRM 'number correct' t2 – PRM 'number correct' t1                     | 0.70                        | 2.16 | 1.59  | .125            |
| <b>Paar 10</b>           | SWM 'totals errors' t2 – SWM 'totals errors' t1                       | 0.00                        | 1.18 | 0.01  | .993            |
| <b>Paar 11</b>           | SWM 'between errors' t2 – SWM 'between errors' t1                     | 0.02                        | 1.09 | 0.11  | .914            |
| <b>Paar 12</b>           | SWM 'within errors' t2 – SWM 'within errors' t1                       | 0.08                        | 0.44 | 0.83  | .417            |
| <b>Paar 13</b>           | SWM 'strategy' t2 – SWM 'strategy' t1                                 | 0.21                        | 1.05 | 1.00  | .328            |

*Anmerkungen.* t-Test für abhängige Stichproben (zweiseitig); 'remittiert' = BDI t1 < 18; 'depressiv' = BDI t1 ≥ 18; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; positive Mittelwertsdifferenzen bedeuten eine Verbesserung zwischen t1 und t2; \* p < .05; \*\* p < .01.

Bei den *remittierten* Depressionspatienten ergab sich grösstenteils ein Bild der Verbesserung der kognitiven Leistungen im Verlauf. So verbesserten sich die kognitiven Leistungen im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels im Längsschnitt signifikant: IED 'stages completed' ( $t(23) = -2.223$ ,  $p < .05$ ), IED 'total errors adjusted' ( $t(23) = -2.496$ ,  $p < .05$ ), IED 'total trials adjusted' ( $t(23) = -2.175$ ,  $p < .05$ ). Ferner erzielten remittierte depressive Patienten im Bereich der Daueraufmerksamkeit signifikante Verbesserungen im Verlauf: RVP 'total hits' ( $t(22) = -2.507$ ,  $p < .05$ ), RVP 'total misses' ( $t(23) = -2.377$ ,  $p < .05$ ). Die ausgeprägtesten signifikanten Verbesserungen konnten bei remittierten Patienten im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit gefunden werden: RVP 'mean latency' ( $t(23) = -3.233$ ,  $p < .005$ ).

Tabelle 4.16 zeigt die Ergebnisse des t-Tests für gepaarte Stichproben (zweiseitig) bei *nicht-remittierten* Depressionspatienten. Das Bild war heterogen, nämlich dass nicht-remittierte MDD Patienten sowohl Verbesserungen, als auch Verschlechterungen in einzelnen Skalen erfuhren. Der t-Test für abhängige Stichproben (zweiseitig) signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels - IED 'stages completed' ( $t(15) = -2.533$ ,  $p < .05$ ). Dagegen verschlechterten sich die kognitiven Leistungen im Bereich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses signifikant: SWM 'within errors' ( $t(23) = 2.453$ ,  $p < .05$ ).

Tabelle 4.16. Mittelwertsdifferenzen nicht-remittierter Depressionspatienten im Längsschnitt

| Gepaarte CANTAB Subtests |   | Gepaarte Differenzen (n=16) |      |       |                 |
|--------------------------|---|-----------------------------|------|-------|-----------------|
|                          |   | M der Differenzen           | SD   | t     | Sig. (2-seitig) |
| <b>Paar 1</b>            | IED 'stages completed' t2 – IED 'stages completed' t1                 | 0.81                        | 1.29 | 2.53  | .023*           |
| <b>Paar 2</b>            | IED 'total errors adjusted' t2 – IED 'total errors adjusted' t1       | 0.55                        | 1.24 | 1.77  | .096            |
| <b>Paar 3</b>            | IED 'total trials adjusted' t2 – IED 'total trials adjusted' t1       | 0.43                        | 1.05 | 1.63  | .124            |
| <b>Paar 4</b>            | PAL 'first trial memory score' t2 – PAL 'first trial memory score' t1 | -0.40                       | 1.14 | -1.40 | .181            |
| <b>Paar 5</b>            | PAL 'stages completed' t2 – PAL 'stages completed' t1                 | 0.32                        | 1.28 | 1.00  | .333            |
| <b>Paar 6</b>            | RVP 'total hits' t2 – RVP 'total hits' t1                             | 0.00                        | 1.45 | -0.01 | .991            |
| <b>Paar 7</b>            | RVP 'total misses' t2 – RVP 'total misses' t1                         | 0.00                        | 1.45 | -0.01 | .991            |
| <b>Paar 8</b>            | RVP 'mean latency' t2 – RVP 'mean latency' t1                         | -0.19                       | 2.51 | -0.30 | .769            |
| <b>Paar 9</b>            | PRM 'number correct' t2 – PRM 'number correct' t1                     | 0.55                        | 2.23 | 0.96  | .353            |
| <b>Paar 10</b>           | SWM 'totals errors' t2 – SWM 'totals errors' t1                       | -0.53                       | 1.21 | -1.75 | .101            |
| <b>Paar 11</b>           | SWM 'between errors' t2 – SWM 'between errors' t1                     | -0.48                       | 1.19 | -1.61 | .128            |
| <b>Paar 12</b>           | SWM 'within errors' t2 – SWM 'within errors' t1                       | -0.39                       | 0.64 | -2.45 | .027*           |
| <b>Paar 13</b>           | SWM 'strategy' t2 – SWM 'strategy' t1                                 | -0.42                       | 1.01 | -1.68 | .114            |

*Anmerkungen.* t-Test für abhängige Stichproben (zweiseitig); 'remittiert' = BDI t1 < 18; 'depressiv' = BDI t1 ≥ 18; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; positive Mittelwertsdifferenzen bedeuten eine Verbesserung zwischen t1 und t2; \*  $p < .05$ .

Abbildung 4.15 illustriert die oben erwähnten Verbesserungen (positive z-Werte) bzw. Verschlechterungen (negative z-Werte) der kognitiven Subtests.

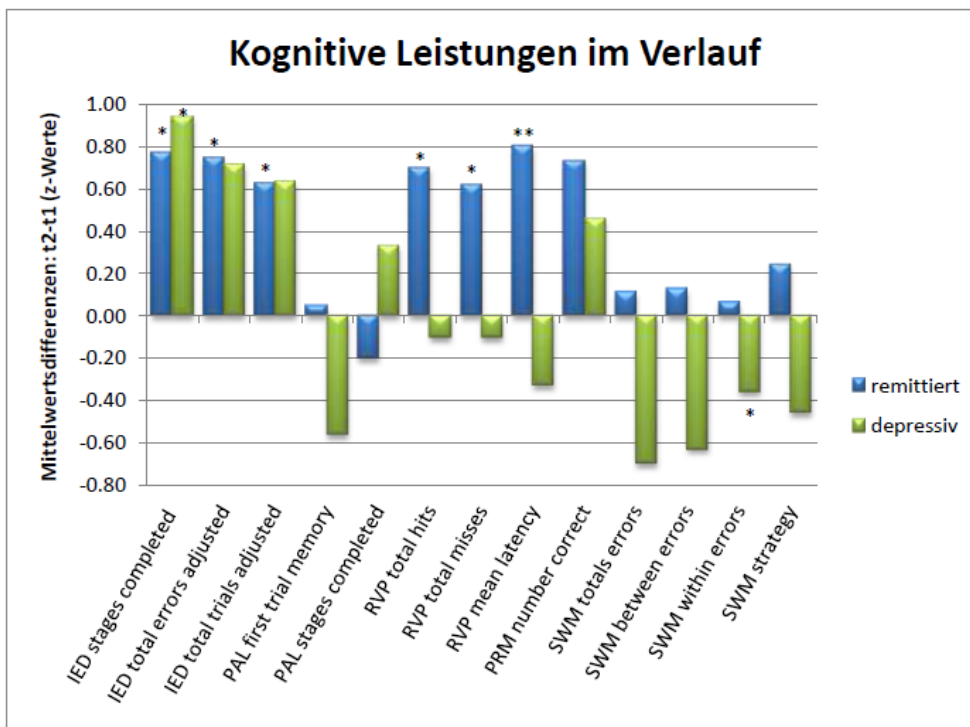


Abbildung 4.15: Verlauf der kognitiven Leistungen (Mittelwertsdifferenzen: t2-t1) von depressiven und remittierten Patienten; IED ‚stages completed‘ = Strategiebildung/Aufmerksamkeitsfokuswechsel; IED ‚total errors adjusted‘ = Aufmerksamkeitsfokuswechsel; IED ‚total trials adjusted‘ = Strategiebildung; SWM ‚strategy‘ = Strategiebildung; ‚remittiert‘ = BDI t1 < 18; ‚depressiv‘ = BDI t1 ≥ 18; z-Werte basiert auf altersnormierter Normstichprobe. \* p < .05; \*\* p < .01.

#### 4.4.4 Neuropsychologische Defizite als Prädiktoren für den Krankheitsverlauf

L1a Erkrankten Depressive nach Klinikaustritt<sup>4</sup> häufiger an einer weiteren depressiven Episode, abhängig vom Ausmass der bei Klinikaustritt (Messzeitpunkt t1) bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen?

Zunächst wurde anhand einer bivariaten Korrelation festgestellt, dass die Depressionssymptomatik bei t1 (BDI t1) einen Einfluss auf das Konstrukt Wiedererkrankungsrisiko ausübt. In Tabelle 4.17 fungiert die Depressionssymptomatik zu t1 (BDI t1) daher als Kontrolle der partiellen Korrelation (einseitig). Ferner wurde das Zeitintervall zwischen t1 und t2 als Kontrolle

<sup>4</sup> Der Ausdruck ‚nach Klinikaustritt‘ bezieht sich auf die Zeitspanne zwischen t1 (Klinikaustritt) und t2 (Follow-Up). Die durchschnittliche Zeitdauer zwischen t1 und t2 betrug 622 Tage.

hinzugefügt, da die abhängigen Variablen ‚Anzahl depressiver Episoden‘ und ‚Anzahl psychiatrischer Hospitalisationen‘ vom Zeitintervall zwischen den beiden Messzeitpunkten abhängig sind. Tabelle 4.17 zeigt, dass Beeinträchtigungen des visuellen Gedächtnisses (PRM ‚number correct‘) bei Depressiven signifikant mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate (‚Anzahl Episoden‘:  $p=.005$ ; ‚Anzahl Hospitalisationen‘:  $p=.005$ ) im Zeitraum von 1.8 Jahren nach Klinikaustritt korrelierten.

Tabelle 4.17. Korrelationen zwischen neuropsychologischen Funktionen zu t1 und dem Wiedererkrankungsrisiko

|  | Hospitalisationen<br>(n=39) | Anzahl depr.<br>Episoden<br>(n=39) |
|--|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>CANTAB Subtests bei Klinikaustritt (t1)</b>               |                             |                                    |
| Strategiebildung (IED stages completed)                      | -.201                       | -.201                              |
| Aufmerksamkeitsfokuswechsel (IED total errors adjusted)      | -.242                       | -.233                              |
| Strategiebildung (IED total trials adjusted)                 | -.150                       | -.120                              |
| Visuell-räumliches Gedächtnis (PAL first trial memory score) | .143                        | -.083                              |
| Visuell-räumliches Gedächtnis (PAL stages completed)         | .211                        | .048                               |
| Daueraufmerksamkeit (RVP total hits)                         | -.165                       | -.046                              |
| Daueraufmerksamkeit (RVP total misses)                       | -.089                       | .004                               |
| Reaktionsgeschwindigkeit (RVP mean latency)                  | .043                        | .118                               |
| Visuelles Gedächtnis (PRM number correct)                    | -.440**                     | -.426**                            |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM totals errors)     | -.071                       | .033                               |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM between errors)    | -.084                       | -.012                              |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM within errors)     | -.115                       | -.080                              |
| Strategiebildung (SWM strategy)                              | .190                        | .022                               |

*Anmerkungen.* Partielle Korrelation (einseitig) mit Kontrollvariablen ‚Zeitintervall zw. t1 u. t2‘ und ‚Depressions-symptomatik zu t1‘ (BDI t1); CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; Hospitalisationen: im Zeitraum zwischen t1 und t2; Anzahl depressiver Episoden: im Zeitraum zwischen t1 und t2; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ .

Um den Einfluss der Kontrollvariablen deutlich zu machen, wurde zusätzlich eine hierarchische Regressionsanalyse für den Subtest des visuellen Gedächtnisses (PRM ‚number correct‘) durchgeführt. Dafür wurden neben dem Zeitintervall zwischen t1 und t2, der Depressionssymptomatik zu t1 (BDI t1) auch die Angstsymptomatik zu t1 (BAI t1) geprüft. In Tabelle 4.18 zeigt sich, dass das Zeitintervall zwischen t1 und t2 ( $p=.023$ ) und die Depressivität bei Klinikaustritt (BDI t1:  $p=.027$ ) mit der Anzahl psychiatrischer Hospitalisationen korrelierten. Es ergab sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen den Beeinträchtigungen des visuellen Gedächtnisses (PRM ‚number correct‘:  $p=.009$ ) und der abhängigen Variablen ‚Anzahl Hospitalisationen‘. Die Angstsymptomatik bei Klinikaustritt (BAI:  $p=.315$ ) schliesslich vermoch-



te kaum noch Varianz aufzuklären. Die vier Variablen erklärten gemeinsam .316 ( $R^2$ ) bzw. .237 (korrigiertes  $R^2$ ).

Tabelle 4.18. Hierarchische Regression des Wiedererkrankungsrisikos auf verschiedene Einflussvariablen

|            |  | Beta    | korrigiertes $R^2$ | F       |
|------------|--|---------|--------------------|---------|
| 1. Schritt | (Konstante)                                  |         | .105               | 5.59*   |
|            | Zeitintervall zw. t1 und t2                  | .358*   |                    |         |
| 2. Schritt | (Constant)                                   |         | .100               | 3.162   |
|            | Zeitintervall zw. t1 und t2                  | .350*   |                    |         |
|            | Depression zu t1 (BDI t1)                    | .133    |                    |         |
| 3. Schritt | (Konstante)                                  |         | .237               | 5.027** |
|            | Zeitintervall zw. t1 und t2                  | .292*   |                    |         |
|            | Depression zu t1 (BDI t1)                    | .086    |                    |         |
|            | Visuelles Gedächtnis t2 (PRM number correct) | -.394*  |                    |         |
| 4. Schritt | (Konstante)                                  |         | .237               | 4.035** |
|            | Zeitintervall zw. t1 und t2                  | .291*   |                    |         |
|            | Depression zu t1 (BDI t1)                    | -.105   |                    |         |
|            | Visuelles Gedächtnis t2 (PRM number correct) | -.407** |                    |         |
|            | Angst zu t1 (BAI t1)                         | .237    |                    |         |

*Anmerkungen.* Hierarchische Regression mit unabh. Variable = Visuelles Gedächtnis (PRM number correct), abh. Variable = Wiedererkrankungsrate (Anzahl Hospitalisationen), 1. Schritt = Zeitintervall zw. t1 u. t2, 2. Schritt = BDI t1, 3. Schritt = Visuelles Gedächtnis t2 (PRM number correct), 4. Schritt = BAI t1; BDI = Beck Depressionsinventar, Gesamtwert; BAI = Beck Angstinventar, Gesamtwert; PRM = pattern recognition memory. \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ;

L1b Erkrankten *remittierte* Depressive nach Klinikaustritt häufiger an einer weiteren depressiven Episode, abhängig vom Ausmass der bei Klinikaustritt (t1) bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen?

Zur Klärung der spezifischen Fragestellung wurde die Stichprobe anhand der Depressivität bei Klinikaustritt in zwei Gruppen unterteilt. Als Cutoff wurde ein BDI von 18 Punkten herangezogen. Patienten mit  $\geq 18$  Punkten ( $n=17$ ) wurden der depressiven Gruppe (zu t1) zugewiesen, Patienten mit Punktzahlen von  $< 18$  ( $n=23$ ) der remittierten Gruppe. Für jede Subgruppe wurde eine separate partielle Korrelation (einseitig), mit der Kontrollvariable ‚Zeitintervall zwischen t1 und t2‘ gerechnet.

Wie in Tabelle 4.19 ersichtlich, lagen die Korrelationen bei den nichtremittierten Depressionspatienten ( $n=17$ ) zwischen  $-.771$  und  $+.642$  zu liegen, während bei den remittierten Depressionspatienten ( $n=23$ ) Werte zwischen  $-.271$  und  $+.271$  ermittelt werden konnten. In der remittierten Subgruppe zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den kognitiven

Funktionen zu t1 und der Wiedererkrankungsrate (Anzahl psychiatrischer Hospitalisationen bzw. depressiver Episoden zwischen t1 und t2). Einzig eine Tendenz war feststellbar, nämlich zwischen dem Subtest des visuellen Gedächtnisses (PRM ‚number correct‘) und der Anzahl der depressiven Episoden ( $p=.071$ ). In der depressiven Subgruppe (zu t1) ergaben sich signifikante negative Korrelationen zwischen den Leistungen in den Bereichen der Strategiebildung (IED ‚stages completed‘; IED ‚total trials adjusted‘; SWM ‚strategy‘), des Aufmerksamkeitsfokuswechsels (IED ‚total errors adjusted‘) und des visuellen Gedächtnisses (PRM ‚number correct‘) und einer erhöhten Wiedererkrankungsrate zwischen t1 und t2.

Tabelle 4.19. Korrelationen von neuropsychologischen Funktionen zu t1 mit dem Wiedererkrankungsrisiko in Abhängigkeit der Remission zu t1

| CANTAB Subtests bei t1                                       | depressiv bei Klinikaustritt (n=17) |                | remittiert bei Klinikaustritt (n=23) |                |
|--|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
|  | Hospital.                           | Depr. Episoden | Hospital.                            | Depr. Episoden |
| Strategiebildung (IED stages completed)                      | -.726**                             | -.557*         | .240                                 | .132           |
| Aufmerksamkeitsfokuswechsel (IED total errors adjusted)      | -.771***                            | -.520*         | .271                                 | .119           |
| Strategiebildung (IED total trials adjusted)                 | -.598**                             | -.455*         | .221                                 | .182           |
| Visuell-räumliches Gedächtnis (PAL first trial memory score) | .047                                | -.372          | -.021                                | -.208          |
| Visuell-räumliches Gedächtnis (PAL stages completed)         | .064                                | -.170          | .213                                 | -.082          |
| Daueraufmerksamkeit (RVP total hits)                         | -.254                               | -.045          | -.084                                | -.027          |
| Daueraufmerksamkeit (RVP total misses)                       | -.254                               | -.045          | .084                                 | .082           |
| Reaktionsgeschwindigkeit (RVP mean latency)                  | .300                                | .170           | -.271                                | -.001          |
| Visuelles Gedächtnis (PRM number correct)                    | -.628**                             | -.411          | -.065                                | -.332          |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM totals errors)     | .158                                | .082           | -.183                                | .146           |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM between errors)    | .157                                | .037           | -.154                                | .169           |
| Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM within errors)     | .137                                | .393           | -.145                                | -.119          |
| Strategiebildung (SWM strategy)                              | .642**                              | .048           | -.076                                | .136           |

*Anmerkungen.* Partielle Korrelation (einseitig) mit Kontrollvariable ‚Zeitintervall zw. t1 u. t2‘; CANTAB = Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery; IED = Intra / extradimensional set shift; PAL = paired associated learning; RVP = rapid visual information processing; PRM = pattern recognition memory; SWM = spatial working memory; Hospital = Anzahl psychiatrischer Hospitalisationen zw. t1 und t2; depr. Episoden = Anzahl depressiver Episoden zw. t1 und t2; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; \*\*\*  $p < .001$ .

#### 4.4.5 Neuropsychologische Defizite als Prädiktoren für die Depressions- und Angstsymptomatik

L2. Korreliert das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven zu t1 mit dem Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik zu t2?

Der Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen bei Klinikaustritt (t1) und a) Depressionssymptomatik bzw. b) Angstsymptomatik beim Follow-Up (t2) wurde in separaten partiellen Korrelationen (einseitig) berechnet. Dabei wurden im Fall a) die Depressionssymptomatik zu t1 (BDI = Beck Depressionsinventar) kontrolliert, und im Fall b) die Angstsymptomatik zu t1 (BAI = Beck Angstinventar). Das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen von Depressiven bei Klinikaustritt korrelierte weder mit dem Schweregrad der Depressions-, noch dem der Angstsymptomatik (BDI = Beck Depressionsinventar; BAI = Beck Angstinventar) 1.8 Jahre nach Klinikaustritt. In der bivariaten Korrelation wird deutlich, dass die Kontrollvariablen Depressions- und Angstsymptomatik bei Klinikaustritt (BAI = Beck Angstinventar) hohe signifikante Korrelationen (beide  $p < .001^{**}$ ) zur Depressions- bzw. Angstsymptomatik 1.8 Jahre nach Klinikaustritt beigetragen haben.

#### 4.4.6 Depressions- und Angstsymptomatik als Prädiktoren für eine Wiedererkrankung *Depressionssymptomatik*

L5. Korreliert der Schweregrad der Depressionssymptomatik zu t1 mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate?

Der Schweregrad der Depressionssymptomatik bei Klinikaustritt korrelierte signifikant mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate im Zeitraum von 1.8 Jahren nach Klinikaustritt (Anzahl depressiver Episoden) bei kontrolliertem Alter und Zeitintervall zwischen t1 und t2.

Tabelle 4.20. Korrelationen der Depressionssymptomatik bei Klinikaustritt (t1) mit der Wiedererkrankungsrate

|  | HamD<br>t1 | BDI<br>t1 | Depressions-<br>komposit<br>t1 |
|--|------------|-----------|--------------------------------|
| <b>Wiederkrankungsrate</b>               |            |           |                                |
| Anzahl Hospitalisationen zw. t1 u. t2    | .060       | .150      | .115                           |
| Anzahl depressiver Episoden zw. t1 u. t2 | .367*      | .372*     | .403**                         |

*Anmerkungen.* Partielle Korrelation (einseitig) mit  $n=40$ ,  $df=37$ , kontrolliert für Alter und Zeitintervall zw. t1 und t2; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ ; HamD = Hamilton Depressionsskala; BDI = Beck Depressionsinventar; Depressionskomposit bestehend aus HamD und BDI.

## Angstsymptomatik

L6. Korreliert der Schweregrad der Angstsymptomatik von Depressiven zu t1 mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate?

Tabelle 4.21 zeigt den Zusammenhang der Angstsymptomatik bei Klinikaustritt mit der Wiedererkrankungsrate. Der Schweregrad der Angstsymptomatik bei Klinikaustritt (BAI t1:  $p=.007$ ; Angstkomposit:  $p=.017$ ) korrelierte mit einer erhöhten Anzahl depressiver Episoden im Zeitraum von 1.8 Jahren nach Klinikaustritt bei kontrolliertem Alter und kontrolliertem Zeitintervall zwischen t1 u. t2 und  $n=40$ . In der bivariaten Korrelation konnte der Einfluss des Alters und des Zeitintervalls auf die Wiedererkrankungsrate nachgewiesen werden. Die beiden Variablen wurden aus diesem Grund als Kovariaten in die partielle Korrelation einbezogen und erklärten den grössten Anteil an Varianz (vgl. Kapitel 4.3.2.4 für Depression).

Tabelle 4.21. Korrelationen der Angstsymptomatik bei Klinikaustritt (t1) mit der Wiedererkrankungsrate

|  | HamA<br>t1 | BAI<br>t1 | Angstkomposit<br>t1 |
|--|------------|-----------|---------------------|
| <b>Wiedererkrankungsrate</b>             |            |           |                     |
| Anzahl Hospitalisationen zw. t1 u. t2    | .015       | .193      | .123                |
| Anzahl depressiver Episoden zw. t1 u. t2 | .181       | .398**    | .344*               |

*Anmerkungen.* Partielle Korrelation (einseitig) mit  $n=40$ ,  $df=36$ , kontrolliert für Alter und Zeitintervall zw. t1 und t2; HamA = Hamilton Angstskala; BAI = Beck Angstinventar; Angstkomposit bestehend aus HamA und BAI; \*  $p < .05$ ; \*\*  $p < .01$ .

### 4.4.7 Weitere psychopathologische Variablen als Prädiktoren für eine Wiedererkrankung und anhaltende kognitive Beeinträchtigungen (Längsschnitt)

#### Hoffnungslosigkeit

L7. Korreliert das Ausmass der Hoffnungslosigkeit von Depressiven zu t1 mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate?

Das Ausmass der Hoffnungslosigkeit von Depressiven (BHS, Prozentrang) bei Klinikaustritt korrelierte signifikant mit einem erhöhten Wiedererkrankungsrisiko („Anzahl Hospitalisationen“:  $p=.023^*$ ; Anzahl depressiver Episoden“:  $p=.005^{**}$ ) zwischen Klinikaustritt und Follow-Up bei kontrolliertem Alter und Zeitintervall zwischen den Messungszeitpunkten. Bei der Kontrolle der Depressionssymptomatik zu t1 und des Zeitintervalls verschwanden die signifikanten Korrelationen für dieselbe Fragestellung.

Tabelle 4.22. Korrelationen der Hoffnungslosigkeit bei Klinikaustritt (t1) mit der Wiedererkrankungsrate

|  | BHS, Rohwert<br>t1 | BHS, Prozentrang<br>t1 | BHS, T-Wert<br>t1 |
|--|--------------------|------------------------|-------------------|
| <b>Wiederkrankungsrate</b>               |                    |                        |                   |
| Anzahl Hospitalisationen zw. t1 u. t2    | .262               | .361*                  | .280              |
| Anzahl depressiver Episoden zw. t1 u. t2 | .296               | .453**                 | .284              |

*Anmerkungen.* Partielle Korrelation (einseitig) mit n=33, df=29, kontrolliert für Alter und Zeitintervall zw. t1 und t2; BHS = Beck Hoffnungslosigkeitsskala; \* p < .05; \*\* p < .01.

### Allgemeine Symptombelastung

L8. Korrelieren die Anzahl und Intensität der Symptome sowie das Ausmass der allgemeinen psychischen Belastung von Depressiven zu t1 mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate?

Das Ausmass der psychischen Symptombelastung (SCL-90 ‚GSI‘ T-Wert) und jenes der Symptomintensität (SCL-90: ‚PSDI‘, T-Wert) von Depressiven bei Klinikaustritt korrelierten signifikant mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate (Anzahl depressiver Episoden) bei kontrolliertem Alter und Zeitintervall zwischen t1 und t2.

Tabelle 4.23. Korrelationen der allgemeinen psychischen Symptombelastung und des psychosozialen Funktionsniveaus von Depressiven zu t1 mit der Wiedererkrankungsrate

|  | Wiedererkrankungsrate       |                                  |
|--|-----------------------------|----------------------------------|
|  | Anzahl<br>Hospitalisationen | Anzahl depressi-<br>ver Episoden |
| <b>Symptomatik bei Klinikaustritt (t1)</b> |                             |                                  |
| Psychische Symptombelastung (SCL-90: GSI)  | .288                        | .453*                            |
| Anzahl der Symptome (SCL-90: PST)          | .245                        | .310                             |
| Symptomintensität (SCL-90: PSDI)           | .205                        | .439*                            |
| Allg. psychosoz. Funktionsniveau (GAF)     | -.064                       | -.292                            |

*Anmerkungen.* Partielle Korrelation (einseitig) bei df=21, kontrolliert für Alter und Zeitintervall zw. t1 und t2; SCL-90 = Symptomcheckliste (df=21; n=25); GAF = Allgemeines psychosoziales Funktionsniveau / Global assessment of functioning (df=28, n=32); Anzahl Hospitalisationen = Anzahl psychiatrischer Hospitalisationen zwischen t1 und t2; Anzahl depressiver Episoden = Anzahl depressiver Episoden zwischen t1 und t2; \* p < .05.

## 4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

### *Allgemeine Befunde:*

- Aufmerksamkeitsfunktionen zeigten sich als state-abhängige Phänomene, während bei den Exekutivfunktionen und den Gedächtnisfunktionen eine heterogene Befundlage festzustellen war.
- Defizite im Bereich der Aufmerksamkeitsfunktionen wiesen signifikante Zusammenhänge zum Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik auf, sowie zur allgemeinen Symptombelastung. Zudem konnte eine Normalisierung der Aufmerksamkeitsfunktionen im Verlauf auf einen Subthreshold-Level beobachtet werden.
- Exekutivfunktionen der Strategiebildung („task management“, „planning“) waren unbeeinträchtigt bei depressiven Patienten im Vergleich zur gesunden Normstichprobe.

### *Querschnittsbefunde:*

- Kognitive Beeinträchtigungen bei Depressiven gegenüber der gesunden Normstichprobe wurden in den Bereichen des visuellen Gedächtnisses, der Daueraufmerksamkeit, Aufmerksamkeitsfokuswechsel („shifting“) und der Strategiebildung gemessen.
- Am stärksten betroffen von kognitiven Beeinträchtigungen waren visuelle Gedächtnisfunktionen im Bereich der Wiedererkennung, und Funktionen der Daueraufmerksamkeit.
- Unbeeinträchtigt von kognitiven Defiziten blieben die Reaktionsgeschwindigkeit, sowie Strategiebildungsfunktionen.

### *Längsschnittsbefunde:*

- Die kognitiven Funktionen von remittierten Depressionspatienten verbesserten sich im Verlauf in höherem Masse als diejenigen von depressiven Patienten.
- Der Schweregrad der Depressionssymptomatik bei Klinikaustritt war ein Prädiktor für die Wiedererkrankungsrate (sowohl im Fremd- als auch im Selbstrating).
- Weitere Prädiktoren für eine Wiedererkrankung waren der Schweregrad der Angstsymptomatik (Selbstrating), das Ausmass der Hoffnungslosigkeit und die allgemeine Symptombelastung.
- Der Bereich der Daueraufmerksamkeit war bei Depressiven beeinträchtigt. Im Verlauf kam es zu einer partiellen Normalisierung, bzw. signifikanten Leistungsverbesserung bei remittierten Patienten.

Tabelle 4.24. Übersicht der Längsschnitts-Untersuchungsergebnisse

| Frage | UV   | AV   | Ergebnis   |
|-------|--|--|--|
| L1ab  | a) CANTAB t1 (alle untersuchten Patienten)<br>b) CANTAB t1 (nur remittierte Patienten)   | Wiedererkrankungsrate<br>(*Anzahl Hospitalisationen / Anzahl depr. Episoden zw. t1 u. t2)  | a) Gesamtstichprobe: Beeinträchtigungen im visuellen Gedächtnis / Wiedererkennung (PRM ,number correct' ) ~ Anzahl Hospitalisationen zw. t1 und t2 ( $p = .005$ ), Anzahl depressiver Episoden zwischen t1 und t2 ( $p = .005$ )<br>b) kein Zusammenhang v. kogn. Beeinträchtigungen (t1) bei remittierten Pat. und Wiedererkrankungsrate  |
| L2    | CANTAB t1  | Depression t2, Angst t2  | kein Zusammenhang  |
| L3    | Depressive Patienten vs. remittierte Patienten   | Verlauf von CANTAB<br>Mittelwertsdifferenz : t2-t1<br>[positive. Differenz = Verbesserung] | a) Remittierte Patienten verbesserten Leistungen signifikant in folgenden Bereichen (zw. t1 und t2)<br>- Exekutivfunktionen: Strategiebildung, Aufmerksamkeitsfokuswechsel (IED 'stages completed': $p = .036$ ; IED 'total errors adjusted': $p = .020$ ; IED 'total trials adjusted': $p = .040$ ).<br>- Aufmerksamkeitsfunktionen: Daueraufmerksamkeit (RVP 'total hits': $p = .020$ ; RVP 'total misses': $p = .026$ ) und Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency': $p = .004$ ).<br>b) Depressive Patienten verbesserten* Leistungen in folgenden Bereichen (zw. t1 und t2)<br>- Strategiebildung (IED 'stages completed': $p = .023$ )<br>- Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM 'within errors': $p = .027$ ) (*Verschlechterung) |
| L4    | CANTAB t1  | CANTAB t2  | - Höchste Stabilität: Leistungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL ,stages completed': $p = .001$ ), des visuellen Gedächtnisses (PRM ,number correct': $p = .001$ ), der Daueraufmerksamkeit (RVP 'total hits': $p = .003$ ; RVP 'total misses': $p = .003$ ), der Strategiebildung (SWM ,strategy': $p = .001$ )<br>- Geringste Stabilität: Leistungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP ,mean latency': $p = .059$ ), des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM ,within errors': $p = .072$ ).   |
| L5    | Depression t1 (BDI, HamD, Depressionskomposit)   | Wiedererkrankungsrate (s.o.)   | - Depressionskomposit t1 ( $p = .006$ ), BDI t1 ( $p = .011$ ), HamD t1 ( $p = .012$ ) ~ Anzahl depressiver Episoden zw. t1 und t2   |
| L6    | Angst t1 (BAI, HamA, Angstkomposit)  | Wiedererkrankungsrate (s.o.)   | - Angstsymptomatik (BAI t1: $p = .007$ ; Angstkomposit: $p = .017$ ) ~ Anzahl depr. Episoden zw. t1 und t2   |
| L7    | Hoffnungslosigkeit t1 (BHS)  | Wiedererkrankungsrate (s.o.)   | - Hoffnungslosigkeit (BHS, Prozentrang) ~ Wiedererkrankungsrisiko (Anzahl depressiver Episoden zw. t1 u. t2: $p = .005$ ; Anzahl Hospitalisationen: $p = .023$ )   |
| L8    | - Allg. psych. Symptombelastung (SCL-90: GSI)<br>- Anzahl d. Symptome (SCL-90: PST)<br>- Intensität d. Symptombelastung (SCL-90: PSDI)<br>- Allgemeines psychosoziales Funktionsniveau (GAF) | Wiedererkrankungsrate (s.o.)   | - Allg. psych. Symptombelastung (SCL-90: GSI) ~ Anzahl depr. Episoden zw. t1 u. t2 ( $p = .015$ )<br>- Anzahl d. Symptome (SCL-90: PST): kein Zusammenhang<br>- Intensität d. Symptombelastung (SCL-90: PSDI) ~ Anzahl depr. Episoden zw. t1 u. t2 ( $p = .018$ )<br>- Allgemeines psychosoziales Funktionsniveau (GAF): kein Zusammenhang   |

Tabelle 4.25. Übersicht der Querschnitts-Untersuchungsergebnisse

| Frage | UV  | AV                           | Ergebnis   |
|-------|---|------------------------------|--|
| Q1    | Mittelwertsvergleich der CANTAB Werte t1 bzw. t2 von depressiven vs. remittierten Patienten   |                              | t1: Remittierte Pat > Depressive Pat.: Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis (SWM 'within errors': $p = .022$ , einseitig)<br>t2: Remittierte Pat > Depressive Pat.: Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency': $p = .042$ , zweiseitig)   |
| Q2ab  | a) Depression t1 (BDI, HamD, Depressionskomposit)<br>b) Depression t2 (BDI, HamD, Depressionskomposit)  | a) CANTAB t1<br>b) CANTAB t2 | a) Depression t1 (BDI) ~ Beeinträchtigungen der Strategiebildung (IED 'stages completed': $p = .24$ ) und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM 'within errors': $p = .32$ ).<br>b) Depression t2 (BDI) ~ Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency': $p = .001$ ), der Daueraufmerksamkeit (RVP 'total hits': $p = .020$ ; RVP 'total misses': $p = .020$ ), des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM 'total errors': $p = .003$ ; SWM 'between errors': $p = .002$ ; SWM 'within errors': $p = .028$ ), der Strategiebildung (SWM 'strategy': $p = .004$ ) und des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL 'first trial memory score': $p = .047$ )  |
| Q3ab  | a) Angst t1 (BAI, HamA, Angstkomposit)<br>b) Angst t2 (BAI, HamA, Angstkomposit)  | a) CANTAB t1<br>b) CANTAB t2 | a) kein Zusammenhang<br>b) Angst t2 (BAI) ~ Beeinträchtigungen der Strategiebildung (SWM 'strategy': $p = .001$ ), des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM 'total errors': $p = .002$ ; SWM 'between errors': $p = .002$ ), des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL 'first trial memory score': $p = .010$ ), des visuellen Gedächtnisses (PRM 'number correct': $p = .029$ ), der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency': $p = .002$ ), der Daueraufmerksamkeit (RVP 'total hits': $p = .014$ ; RVP 'total misses': $p = .014$ )   |
| Q4a   | - Alter<br>- Geschlecht<br>- Symptombelastung (SCL-90: GSI) t1<br>- Anzahl Symptome (SCL-90: PST) t1<br>- Symptomintensität (SCL-90: PSDI) t1<br>- Allg. psych. Funktionsniveau (GAF) t1<br>- Hoffnungslosigkeit (BHS) t1 | CANTAB t1                    | - Alter ~ Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit (RVP 'total hits': $p = .014$ ; RVP 'total misses': $p = .016$ ), der Strategiebildung (SWM 'strategy': $p = .007$ ) und des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL 'first trial memory': $p = .016$ )<br>- Geschlecht ~ Beeinträchtigungen der Strategiebildung (SWM 'strategy': $p = .025$ ) [Männer sind besser]<br>- Symptombelastung (SCL-90: GSI) t1 ~ Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL 'first trial memory score': $p = .047$ )<br>- Anzahl Symptome (SCL-90: PST) t1: kein Zusammenhang<br>- Symptomintensität (SCL-90: PSDI) t1: kein Zusammenhang<br>- Allg. psych. Funktionsniveau (GAF) t1 ~ Beeinträchtigungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses (SWM 'within errors': $p = .011$ )<br>- Hoffnungslosigkeit (BHS) t1: kein Zusammenhang  |
| Q4b   | - Alter<br>- Geschlecht<br>- Symptombelastung (SCL-90: GSI) t2<br>- Anzahl Symptome (SCL-90: PST) t2<br>- Symptomintensität (SCL-90: PSDI) t2<br>- Allg. psych. Funktionsniveau (GAF) t2<br>- Hoffnungslosigkeit (BHS) t2 | CANTAB t2                    | - Alter ~ Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL 'first trial memory score': $p = .002$ ; PAL 'stages completed': $p = .011$ )<br>- Geschlecht ~ Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM 'total errors': $p = .028$ ; SWM 'between errors': $p = .020$ ; SWM 'within errors': $p = .028$ ) [Männer sind besser]<br>- Symptombelastung (SCL-90: GSI) t2 ~ Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency': $p = .009$ ) der Strategiebildung (SWM 'strategy': $p = .033$ )<br>- Anzahl Symptome (SCL-90: PST) t2 ~ Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency': $p = .020$ ) und der Strategiebildung (SWM 'strategy': $p = .042$ )<br>- Symptomintensität (SCL-90: PSDI) t2 ~ Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL 'stages completed': $p = .006$ ) und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM 'total errors': $p = .020$ ; SWM 'between errors': $p = .017$ ; SWM 'within errors': $p = .023$ )<br>- Allg. psych. Funktionsniveau (GAF) t2: kein Zusammenhang<br>- Soziale Integration ~ Beeinträchtigungen der Reaktionsgeschwindigkeit (RVP 'mean latency': $p = .032$ )<br>- Hoffnungslosigkeit (BHS) t2 ~ Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM 'within errors': $p = .042$ ) |



## 5 DISKUSSION

In der vorliegenden Längsschnittsstudie wurden depressive Patienten nach Klinikaustritt und 1.8 Jahre danach auf neuropsychologische und psychopathologische Kennwerte untersucht. Dabei wurden Querschnitts- und Längsschnittsfragestellungen getestet. Eines der Ziele bestand darin herauszufinden, ob kognitive Funktionsdefizite den Verlauf einer depressiven Erkrankung voraussagen können. Die Vermutung, dass insbesondere eine Subgruppe von MDD Patienten, welche an bestimmten kognitiven Beeinträchtigungen litten, einen ungünstigeren Erkrankungsverlauf aufwiesen, konnte bestätigt werden. Dabei stellte sich der Funktionsbereich des visuellen Gedächtnisses (Wiedererkennungsleistung) als bester Prädiktor für eine depressive Wiedererkrankung heraus.

In der folgenden Diskussion werden die Ergebnisse der Arbeit auf dem Hintergrund der aktuellen Forschung interpretiert. Dabei wird der Frage nach potenziellen Trait-Markern ebenso nachgegangen wie der Frage nach der Kompatibilität der Resultate mit den bestehenden Erklärungsmodellen.

### 5.1 Psychopathologische Ergebnisse

Die Depressionssymptomatik (BDI, HamD) der untersuchten Patienten lag bei beiden Messzeitpunkten unter den klinisch üblichen Cutoff-Werten, jedoch mit beträchtlichen Streuungen. Bei Klinikaustritt wiesen 60% der Patienten einen BDI von <18 Punkten auf und galten demnach klinisch als remittiert. Die übrigen 40% der Patienten litten bei Klinikaustritt weiterhin unter klinisch relevanten depressiven Symptomen. Bei der Katamnese (t2) 1.8 Jahre später zeigte sich ein identisches Bild bzgl. der Verteilung, nämlich 60% remittiert und 40% weiterhin depressiv. Innerhalb der Stichprobe kam es allerdings zu einigen Verschiebungen. So wurden 16.7% der remittierten Patienten bei t2 depressiv, und 25% der bei t1 depressiven Patienten bei t2 remittiert. Über den Verlauf hin haben sich die psychopathologischen Kennwerte nicht signifikant verändert. Die einzige Ausnahme bildete die Angstsymptomatik (Selbstrating), welche sich im Verlauf signifikant verbesserte. Die Mittelwerte der getesteten Patienten lagen bei beiden Messzeitpunkten unter der klinisch relevanten Marke.

Die Selbstrating-Fragebögen wurden in dieser Studie den Fremdrating-Bewertungen vorgezogen, aus Gründen der Interrater-Reliabilitätsfragen aufgrund von verschiedenen Ratern zum Messzeitpunkt t1 und t2. Bei der Symptombelastung, dem allgemeinen Funktionsniveau und dem Ausmass der Hoffnungslosigkeit konnten tendenzielle Verbesserungen zwischen Klinikaustritt und Katamnese beobachtet werden. Diese Verbesserungen sind insofern erstaunlich, als die Anzahl der in dieser Zeitspanne erlebten depressiver Episoden im Durchschnitt bei 1.35 Episoden pro Patient lag. Damit ergaben sich für den Untersuchungszeitraum eine Rück-

fallrate von 60%, und eine Hospitalisierungsrate von 47.5%.

Der Einfluss von psychopathologischen Kennwerten auf die Wiedererkrankungsrate wird in Kapitel 5.3 diskutiert.

## **5.2 Neuropsychologische Ergebnisse**

Bei der Interpretation der neuropsychologischen Variablen muss zunächst darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine normwertbezogene Auswertung und Interpretation handelt, da auf eine Kontrollgruppe gesunder Probanden verzichtet wurde. In der Regel gilt eine Abweichung von der Norm ab 1.5 Standardabweichungen als klinisch relevant. Die Mittelwerte der altersnormierten und z-transformierten CANTAB-Daten erreichten diese Marke in keinem Fall auch nur annähernd. Die maximale Abweichung vom Normwert betrug 0.99 Standardabweichungen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass sämtliche neuropsychologischen Ergebnisse klinisch irrelevant sind, zumal es sich dabei um Mittelwerte einer Gruppe von depressiven und remittierten Patienten handelt, bei welcher sich Abweichungen leicht gegenseitig aufheben können. Aus diesem Grund wurde gesondert auf die Gruppen eingegangen, trotz ihrer geringen Grösse von 16 bzw. 24 Personen. Eine vorschnelle Klassifikation der Ergebnisse als ‚klinisch nicht relevant‘ würde der Vielfalt der Erkenntnisse nicht gerecht, die aus den vorliegenden Daten offensichtlich hervorgehen. Die Diskussion widerspiegelt das der Arbeit zugrundeliegende Anliegen, dass eine sorgfältige neuropsychologische Testung auch in Subthresholdbereichen notwendig ist.

Kognitive Beeinträchtigungen (im Vergleich zur gesunden Normstichprobe) wurden in den Bereichen des visuellen Gedächtnisses, der Daueraufmerksamkeit, Aufmerksamkeitsfokuswechsel („shifting“) und der Strategiebildung gemessen. Am stärksten betroffen von kognitiven Defiziten waren visuelle Gedächtnisfunktionen im Bereich der Wiedererkennung (bis zu einer Standardabweichung unterhalb der Normstichprobe) und Funktionen der Daueraufmerksamkeit, während Testleistungen der Reaktionsgeschwindigkeit bei Patienten durchschnittlich zirka eine halbe Standardabweichung über der Normstichprobe lagen. Unbeeinträchtigt von kognitiven Defiziten blieben Bereiche der Strategiebildungsfunktionen. Die neuropsychologischen Leistungen der Gesamtstichprobe bewegten sich bei Klinikaustritt zwischen einer halben und maximal einer Standardabweichung unter den Mittelwerten der Normstichprobe. Beim zweiten Messzeitpunkt kam es zu signifikanten Leistungssteigerungen und Normalisierungen im Bereich der Exekutivfunktionen (Aufmerksamkeitsfokuswechsel). Visuell-räumliche Gedächtnisfunktionen verschlechterten sich im Verlauf tendenziell, während die rein visuelle Gedächtnisfunktion (Wiedererkennungsleistung) eine partielle Erholung erfuhr. In den Bereichen Reaktionsgeschwindigkeit und Daueraufmerksamkeit konnte eine tendenzielle Leis-

tungsverbesserung über die Zeit beobachtet werden. Insgesamt erwiesen sich die kognitiven Funktionsbeeinträchtigungen im Längsschnitt als recht stabil. Insbesondere das visuelle Gedächtnis, die Daueraufmerksamkeit und die Strategiebildung stellten sich als signifikant stabil heraus bei kontrollierter Angst und Depression. Kognitive Funktionen mit geringer Stabilität über Zeit waren die Reaktionsgeschwindigkeit (Verbesserung) und das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis (leichte Verschlechterung).

Kognitive Funktionsdefizite bei Klinikaustritt konnten weder die Depressions- noch die Angstsymptomatik im Verlauf voraussagen. Für diesen Befund können verschiedene Erklärungen verantwortlich gemacht werden. Einerseits könnten die starken Zusammenhänge zwischen Depressions- bzw. Angstsymptomatik und kognitiven Variablen im Querschnitt zu t1 (vgl. Fragestellung Q1ab) jegliche Korrelationen herauspartialisiert haben – Angst und Depression zu t1 wurden nämlich als Kontrollvariablen eingesetzt. Ein weiterer möglicher Grund liegt im Selektionsbias bei der Durchführung der Katamnese. Da der Katamnesezeitpunkt willkürlich gewählt wurde, kam es oft vor, dass schwer depressive Patienten um eine Verschiebung baten mit der Begründung, es ginge ihnen zu schlecht, um Tests zu absolvieren. Manche Patienten erschienen also erst dann zur Katamneseuntersuchung, wenn es ihnen besser ging, was die Streuung der Depressions- und Angstsymptomatik schmälerte und damit auch die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Ergebnisses.

Remittierte Patienten erzielten tendenziell bessere Leistungen in den Bereichen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses, der Reaktionsgeschwindigkeit und der Daueraufmerksamkeit. In diesen Bereichen waren denn auch die höchsten Querschnitts-Korrelationen zum Schweregrad der Depression bzw. der Angst zu verzeichnen. Insgesamt unterschieden sich die Leistungen der depressiven und remittierten Patienten jedoch nicht signifikant voneinander, was für eine Dissoziation der depressiven und kognitiven Symptomatik spricht, wie sie Böker und Grimm (2012) postulieren.

Zudem wurde deutlich, dass auch remittierte Patienten weiterhin unter kognitiven Leistungseinbußen litten, vor allem bei Klinikaustritt (t1) und in den Bereichen Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen, aber auch bei visuellen Gedächtnisfunktionen. Diese Befunde stehen im Einklang mit den bisherigen Forschungsergebnissen (Paradiso et al., 1997; Tham et al., 1997; Grant et al., 2001; Hammar et al., 2003a; Portella et al., 2003; Reischies et al., 2000; Fossati et al., 2002; Westheide et al., 2007; Nakano et al., 2008) und sprechen für eine – zumindest teilweise – Dissoziation von depressiver und kognitiver Symptomatik in der Remission.

### 5.2.1 Gedächtnisfunktionen

Die Ergebnisse beziehen sich auf die Bereiche des visuellen bzw. visuell-räumlichen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses. Sie wurden anhand der folgenden CANTAB Subtests untersucht:

- Visuell-räumliches Gedächtnis: PAL 'first trial memory score', PAL 'stages completed'
- Visuelles Gedächtnis, Wiedererkennung (,cued recall'): PRM ,number correct'
- Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis: SWM ,total errors', SWM ,between errors', SWM ,within errors'

Die Untersuchungsergebnisse bestätigen den weithin akzeptierten Befund, dass viele MDD-Patienten unter Defiziten des visuellen Gedächtnisses (Wiedererkennung) und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses leiden (Abas et al., 1990; Elliott et al., 1996; Murphy et al., 2003; Porter et al., 2003; Sheline et al., 2006). Eine klare Unterscheidung der Teilfunktionsbereiche ,visuell-räumliches Gedächtnis' und ,visuelles Gedächtnis' (visuelle Wiedererkennung) ist notwendig, um eine adäquate Interpretation der Forschungsergebnisse gewährleisten zu können.

#### *Visuelles Gedächtnis (,Pattern Recognition Memory' / Visuelle Wiedererkennungsleistung)*

Der Bereich der visuellen Wiedererkennungsleistungen war bei den untersuchten Depressionspatienten der am stärksten beeinträchtigte Funktionsbereich. Die Testleistungen der untersuchten Patienten lagen im Mittel zwischen einer und 0.4 Standardabweichungen unter dem Normbereich von gesunden Personen.

Die PRM-Aufgabe (pattern recognition memory) testete die Wiedererkennungsleistung im Sinne eines ,cued recall'. Die Aufgabe bestand aus einer Präsentations- und einer Testphase. In der Präsentationsphase wurden 24 neutrale, figurale Stimuli nacheinander präsentiert. Die Testperson wurde dazu angehalten, sich die Stimuli bestmöglich zu merken. In der Testphase wurden 24 Stimuli-Paare gezeigt, wobei die Versuchsperson entscheiden musste, welche der beiden Stimuli sie in der Präsentationsphase bereits gesehen hatte. Es bestand somit eine 50% Chance, durch Raten auf die korrekte Antwort zu kommen. Der Test mass streng genommen sowohl die Einspeicherungsleistung von visuellen Stimuli als auch die Abrufleistung, also die visuelle Merkfähigkeit in Form eines 'cued recall'. Nach Markowitsch (2003) gehören diese Aufgaben in den Bereich des perzeptuellen Gedächtnisses, welches Gedächtnisinhalte speichert, die bewusstes Erkennen von Objekten ohne eine semantische Zuordnung ermöglichen.

Stark unterdurchschnittliche Leistungen in der CANTAB-Testbatterie wurden in der vorliegenden Studie damit erklärt, dass einzelne - i.d.R. schwergradig - depressive Patienten der Instruktion nicht folgen konnten und damit die Aufgabenstellung nicht verstanden hatten. Im Falle des PRM-Subtests (pattern recognition memory) kann jedoch argumentiert werden, dass

bei Teilnehmern, selbst wenn sie die Aufgabe nicht verstanden, und sich die Figuren in der Präsentationsphase nur angeschaut anstatt bewusst gemerkt hatten, unbewusste Priming-Effekte stattgefunden hatten. Der Umstand, dass die Leistungen einiger Patienten trotzdem nur minimal über Zufallsantworten lagen, lässt vermuten, dass bei den untersuchten Patienten vor allem die Abspeicherungsphase gestört war.

Da der PRM-Subtest auch nach Bereinigung von Ausreissern einige auffällige Tiefstwerte enthielt, was sich in den ausgeprägten Standardabweichungen widerspiegelte, wurden die Berechnungen zusätzlich mit einer strengeren Ausreisserregel von  $> 4$  SD durchgeführt, womit das signifikante Resultat bestätigt werden konnte.

Im Verlauf konnte eine tendenzielle Leistungssteigerung im Bereich des visuellen Gedächtnisses in der Wiedererkennungsaufgabe festgestellt werden, unabhängig davon, ob die Patienten bei Klinikaustritt depressiv oder remittiert waren. Remittierte Patienten wiesen beim ersten Untersuchungszeitpunkt eine ausgeprägte Residualsymptomatik in diesem Bereich auf (0.8 Standardabweichungen unterhalb der gesunden Normstichprobe), was den Befunden von Merens et al. (2008) entspricht. Beim zweiten Messzeitpunkt normalisierten sich denn aber die Leistungsdefizite der remittierten Subgruppe. Im Querschnitt konnten keinerlei Korrelationen zwischen dem Schweregrad der depressiven Symptomatik und Defiziten des visuellen Gedächtnisses in der Wiedererkennungsaufgabe an den Tag gebracht werden. Dieser Befund spricht wiederum für eine Dissoziation der depressiven und kognitiven Symptomatik. Das Ausmass des Wiedererkennungsleistungsdefizits korrelierte jedoch signifikant mit dem Schweregrad der Angstsymptomatik (Selbstrating). Die Bedeutung der visuellen Gedächtnisdefizite für die Wiedererkrankung wird in Kapitel 5.3 eingehender diskutiert.

#### *Visuell-räumliches Gedächtnis und visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis*

Die CANTAB-Parameter des visuell-räumlichen Gedächtnisses (PAL ‚first trial memory score‘; PAL ‚stages completed‘) und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (SWM ‚total errors‘; SWM ‚between errors‘; SWM ‚within errors‘) werden hier gesondert von dem oben erwähnten Funktionsbereich dargestellt, da sie mit einer grösseren kognitiven Rechenleistung verbunden sind. Während es bei der oben besprochenen Aufgabe der PRM (pattern recognition memory) um eine reine Wiedererkennungsleistung im Sinne eines ‚cued recall‘ mit einer 50-prozentigen Chance auf eine korrekte Antwort handelte, musste die Testperson bei der PAL-Aufgabe (paired associated learning) bis zu acht verschiedene Figuren aus dem Gedächtnis verschiedenen Karten zuordnen können. Bei der SWM-Aufgabe (spatial working memory) der CANTAB Testbatterie galt es, aufgrund von zwei Regeln Figuren zu suchen, wobei die Lage der Figuren und der bisherige Suchverlauf erinnert werden musste, um optimale Resultate zu erzielen. Die Defizite des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses und des visuell-räumlichen Ge-

dächtnisses korrelierten im Querschnitt signifikant sowohl mit dem Schweregrad der Depressions- als auch dem der Angstsymptomatik. Diese Befunde stimmen mit den Erkenntnissen der bisherigen Forschung (Elliott et al., 1996; Harvey et al., 2004; Westheide et al., 2007) überein und können damit erklärt werden, dass das Arbeitsgedächtnis zu den Funktionsbereichen mit den höchsten Ansprüchen an kognitive Ressourcen gehört und daher – nach der Hypothese der gestörten ‚effortful processes‘, also der ‚ressourcen-intensiven Prozesse‘ – besonders sensibel und normalisierungsträge ist. Defizite im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis korrelierten denn auch mit der Symptomintensität, dem allgemeinen psychosozialen Funktionsniveau und dem Geschlecht, nämlich so, dass Männer signifikant bessere Leistungen erzielten. Im Querschnitt – zu beiden Messzeitpunkten - zeigten ältere Patienten signifikant ausgeprägtere Beeinträchtigungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses. Dieser Befund widerspricht nur auf den ersten Blick den Ergebnissen zur altersunabhängigen Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses (Grant et al., 2001; Portella et al., 2003). Grant und sein Forschungsteam (2001) untersuchten ausschliesslich junge MDD Patienten und konnten damit zeigen, dass diese Defizite auch bei jungen Depressiven vorkommen. Dagegen konnten Portella et al. (2003) bei einer Stichprobe von älteren Depressionspatienten keine Funktionseinbussen beobachten. Bei beiden Studien handelte es sich um relativ homogene Stichproben, was das Alter betrifft. Die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe wies mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren und einer Standardabweichung von 11 Jahren eine wesentlich grössere Heterogenität bzgl. Alter auf und kann daher nicht mit den erwähnten Befunden verglichen werden.

Im Verlauf entwickelten sich die kognitiven Defizite des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses als einziger Funktionsbereich negativ. Dies war umso erstaunlicher, da sich die visuellen Gedächtnisstörungen (Wiedererkennungsaufgaben) deutlich normalisierten. Die Tendenz zur Verschlechterung der Arbeitsgedächtnisleistungen im Verlauf blieb für den Autor unerklärbar. Als einzige Erklärungsmöglichkeit könnte der Faktor der nachlassenden Konzentration bzw. Motivation herangezogen werden. Die betreffende Aufgabe bildete nämlich den Abschluss der zirka 1.5-stündigen Untersuchung. So könnte spekuliert werden, dass bei der Katamnese-Untersuchung, für die die Patienten von auswärts anreisen mussten, der Motivationsfaktor eine grössere Rolle gespielt hatte, nämlich, dass sie möglichst schnell wieder nach Hause kehren wollten. Dieser Zeitfaktor spielte beim ersten Untersuchungszeitpunkt, zu dem die Patienten sich noch in stationärer Behandlung befanden, eine weniger bedeutende Rolle. Als weitere Erklärung könnten motivational bedingte Leistungsabfälle (negative Ausreisser), insbesondere unter den remittierten depressiven Patienten herangezogen werden.

Das erstaunliche Ergebnis, dass depressive MDD Patienten im Bereich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (‚Spatial Working Memory‘-Aufgabe) signifikant bessere Leistungen erzielten als remittierte Patienten, könnte sich folgendermassen erklären lassen. So können

Müdigkeits- und Motivationsaspekte vermutet werden, da die Aufgabe die letzte der Testbatterie darstellte. Depressive Patienten könnten ein höheres Mass an Pflichtbewusstsein und Gewissenhaftigkeit an den Tag gelegt haben, die Aufgabe korrekt zu Ende zu bringen, während remittierte Patienten ihre Motivation eher verloren haben. Der signifikante Leistungsabfall der depressiven Gruppe zwischen den Messzeitpunkten kann jedoch anhand dieser Spekulation nicht erklärt werden. Die übrigen Bereiche verzeichneten keine signifikanten Veränderungen im Verlauf. Die Testleistungen von remittierten Patienten lagen geringfügig unterhalb des gesunden Normbereichs, nämlich zirka 0.1-0.2 Standardabweichungen darunter. Dies widerspiegelt die Befunde von Behnken et al. (2010), welche bei remittierten MDD Patienten verglichen mit Gesunden keine Leistungseinbußen nachweisen konnten.

Insgesamt bestätigen die Befunde die These, dass Gedächtnisleistungsdefizite mit steigendem kognitivem Ressourcenaufwand umso gravierender ausfallen. Zusammenfassend können die Bereiche des visuell-räumlichen Gedächtnisses und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses eher als State-abhängige Phänomene betrachtet werden, während der Bereich der ‚cued recall‘-Wiedererkennungslleistung Trait-abhängige Eigenschaften aufweist. So sind die deutliche Beeinträchtigung in der Remission und der fehlende Zusammenhang zum Schweregrad der Depressionssymptomatik klare Hinweise für eine Trait-Abhängigkeit.

### **5.2.2 Aufmerksamkeitsfunktionen**

Die Ergebnisse beziehen sich auf die Bereiche der Daueraufmerksamkeit und der Reaktionsgeschwindigkeit. Sie wurden anhand der folgenden CANTAB Subtests untersucht:

- Daueraufmerksamkeit: RVP ‚total hits‘, RVP ‚total misses‘
- Reaktionsgeschwindigkeit: RVP ‚mean latency‘

#### *Daueraufmerksamkeit*

Die Fähigkeit zur Daueraufmerksamkeit lag bei MDD Patienten bei Klinikaustritt (t1) im Mittel zirka 0.6 Standardabweichungen unter dem Normbereich von gesunden Probanden. Beim zweiten Messzeitpunkt zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung der Werte, jedoch im Mittel zirka 0.3 Standardabweichungen unter dem Normbereich der gesunden Normstichprobe. Dies weist auf eine gute – wenn auch verzögerte – Regenerationsfähigkeit der Funktionsdefizite über die Zeit hin. Im Querschnitt konnte ein signifikanter Zusammenhang der Daueraufmerksamkeitsdefizite mit Depressions- und Angstsymptomen sowie mit dem Alter beobachtet werden. Diese beiden Befunde deuten darauf hin, dass es sich bei Defiziten der Daueraufmerksamkeit um State-abhängige Phänomene handelt. In der Literatur gilt der Bereich der Daueraufmerksamkeitsfunktionen als sensibel (Porter et al., 2003) und wird als potenzieller Vulne-

rabilitätsmarker für eine Major Depression diskutiert (Weiland-Fiedler et al., 2004; Grimm et al., 2011). Eine Korrelation mit einer erhöhten Wiedererkrankungsrate im Längsschnitt liess sich nicht finden.

Querschnittsvergleiche von remittierten und depressiven Patienten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Im Längsschnitt hingegen verbesserte sich die Daueraufmerksamkeitsleistung bei remittierten Patienten signifikant, während die Leistungen der depressiven Patienten keine signifikante Veränderung erkennen liessen. Zusammenfassend stellten sich Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit bei Depressiven als State- und alters-abhängige Phänomene heraus, die sich im Verlauf in Abhängigkeit vom Schweregrad der Depressions- und der Angstsymptomatik normalisierten.

### *Reaktionsgeschwindigkeit*

Der Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit zeigte sich als unbeeinträchtigt im Vergleich zur gesunden Normstichprobe. So erzielten die MDD Patienten zu beiden Messzeitpunkten bessere Testleistungen als gesunde Probanden. Die Ergebnisse lagen 0.4 (t1) bis 0.7 (t2) Standardabweichungen über den Werten der Gesunden. Remittierte Patienten reagierten signifikant schneller als depressive. Zudem verbesserten sich die Leistungen der remittierten Subgruppe im Verlauf signifikant, während die Werte der depressiven Gruppe unverändert blieben. Im Querschnitt korrelierten Angst- und Depressionssymptomatik beim Katamnese-messzeitpunkt signifikant mit dem Ausmass der Funktionsdefizite der Reaktionsgeschwindigkeit. Zudem konnte ein Zusammenhang zum Grad der Symptombelastung und der Anzahl Symptome beobachtet werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Längsschnittsstudie von Beats et al. (1996), wie auch eine Meta-Analyse von McDermott & Ebmeier (2009). Bei der Interpretation der Ergebnisse muss bedacht werden, dass sich die Reaktionsgeschwindigkeit aus zwei Komponenten zusammensetzt, nämlich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und der psychomotorischen Reaktionsgeschwindigkeit. Es wird angenommen, dass sich beide Aspekte mit fortschreitendem Alter verlangsamen und dass dadurch komplexere kognitive Funktionen gravierend gestört werden. Eine Korrelation der Reaktionsgeschwindigkeit zum Alter liess sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigen, was mit den Studien von Purcell et al. (1997) und Grant et al. (2001) vereinbar ist. Es kann damit nicht ausgeschlossen werden, dass Störungen der Reaktionsgeschwindigkeit ein Altersphänomen sind, wie Kertzman (2010) vermutet. Die vorliegende Stichprobe ist aufgrund ihrer mangelnden Grösse und der Altersverteilung im mittleren Alter ( $M=47.25$ ;  $SD=11.24$ ) nicht geeignet für die Klärung dieser Frage. Der Umstand, dass Patienten im selben kognitiven CANTAB-Subtest (RVP = rapid visual processing) verminderte Daueraufmerksamkeitsleistungen zeigten bei insgesamt recht guter Reaktionsgeschwindigkeit, kann so erklärt werden, dass eine gute Reaktionsgeschwindigkeit



erreicht werden konnte, auch ohne Treffer zu erzielen.

Zusammenfassend zeigte sich der Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit bei Depressiven als unbeeinträchtigt. Die grossen Unterschiede zwischen remittierten und depressiven Patienten, die Korrelationen zum Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik und dem Ausmass der Symptombelastung sowie die gute Normalisierungsentwicklung lassen auf eine State-Abhängigkeit des Funktionsbereichs schliessen.

### 5.2.3 Exekutivfunktionen

Die in dieser Studie untersuchten Exekutivfunktionen waren (a) Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus (,shifting‘) und (b) Strategiebildung im Sinne von Ablauforganisationen (,task management‘) und Planen (,planning‘). Sie wurden anhand der folgenden CANTAB Subtests untersucht:

- Aufmerksamkeitsfokuswechsel: IED ,stages completed‘, IED ,total errors adjusted‘, IED ,total trials adjusted‘
- Strategiebildung, Planen: SWM ,strategy‘

Bei Klinikaustritt (t1) waren die Defizite im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels ausgeprägt. Im Laufe des Untersuchungszeitraums verbesserten sich die Testleistungen signifikant. Der Bereich der Strategiebildung war zu beiden Messzeitpunkten unbeeinträchtigt, mit Mittelwerten im Normstichprobenbereich.

#### *Strategiebildung (,task management‘, ,planning‘)*

Die Ergebnisse der untersuchten Patienten lagen zu beiden Messzeitpunkten im Bereich der Normstichprobe. Die Leistungsfähigkeit im Bereich der Strategiebildung und –nutzung schien unbeeinträchtigt, was gänzlich den bekannten Forschungsbefunden entspricht. Dalgeish et al. (2004) und Dunn (2002) fanden keine Unterschiede zwischen MDD Patienten und gesunden Kontrollen in diesem Bereich. Jedoch benutzten sie den „Iowa Gambling Task“-Test, und untersuchten Ablauforganisation, Planen und Entscheidungsverhalten, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

Bei Klinikaustritt (t1) korrelierten die Testleistungen der Strategiebildung dergestalt mit Alter und Geschlecht, dass jüngeres Alter und männliches Geschlecht je bessere Leistungen voraussagten. Beim zweiten Untersuchungszeitpunkt (t2) korrelierten Beeinträchtigungen der Strategiebildung mit dem Ausmass der Symptombelastung und der Anzahl der Symptome. Der Zusammenhang der Beeinträchtigungen der Strategiebildung zum Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik fiel heterogen aus. Bei Klinikaustritt konnten keine Korrelationen gefunden werden, hingegen zum Messzeitpunkt t2 hochsignifikante. Beim Vergleich

der Testresultate der beiden Messzeitpunkte ist auffallend, dass remittierte und depressive Patienten zu t1 vergleichbare (positive) Leistungen erzielten, während zu t2 depressive Patienten unterdurchschnittliche Ergebnisse erbrachten, wobei die Unterschiede nicht signifikant ausfielen. Weiland-Fiedler et al. (2004) fanden in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie bei remittierten MDD Patienten milde Leistungseinbussen in den Bereichen des Planens und der Nutzung von Strategien. In dieser Arbeit könnten die Resultate auf Ermüdungs- und Motivationseffekte zurückzuführen sein, welche bei depressiven Patienten stärker ins Gewicht fielen als bei remittierten. Dieser spezifische Subtest der CANTAB Testbatterie (SWM = ‚spatial working memory‘) wurde als letzter Subtest in einer Reihe von fünf Tests durchgeführt. Zudem fand das 30-minütige klinische Interview beim zweiten Messzeitpunkt vor der neuropsychologischen Testung statt. Beim ersten Messzeitpunkt wurde das klinische Interview hingegen gesondert durchgeführt. So könnte die verminderte Testleistung in der Strategiebildung von nicht-remittierten Depressionspatienten zu t2 so erklärt werden, dass durch Müdigkeit und abflachende Motivation die kognitiven Ressourcen, die zur erfolgreichen Ausführung der Aufgabe nötig gewesen wären, nicht mehr zur Verfügung standen. Die Leistungen der übrigen Parameter desselben CANTAB Subtests (SWM) ergaben - in Übereinstimmung mit der hypothetischen Erklärung - dieselben Leistungseinbrüche bei remittierten Patienten zu t2 (vgl. Kapitel 5.2.1). Diese Interpretation stellt eine Erweiterung der ‚effortful processes‘-Annahme bei Depressiven dar, nämlich dass bei Depressiven die höheren kognitiven Funktionen (wie Strategiebildung) nicht nur gestört sein können, sondern dass diese Störungen durch Ermüdungs- und Motivationseffekte verstärkt werden können. Auf der Basis dieser Annahmen kann vermutet werden, dass es sich beim Funktionsbereich der Strategiebildung innerhalb der Exekutivfunktionen um ein durch Müdigkeit und Motivation beeinflussbares Phänomen handelt.

#### *Aufmerksamkeitsfokuswechsel („shifting“)*

Die Resultate in diesem Teilbereich der Exekutivfunktionen stehen mehrheitlich im Einklang mit der Mehrzahl der Forschungsergebnisse (Moffitt et al., 1994; Channon et al., 1996; Degl'Innocenti et al., 1998; Austin et al., 1999; Grant et al., 2001; Clark et al., 2005b). So zeigte sich eine Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus bei Untersuchungszeitpunkt t1 von ungefähr einer halben Standardabweichung unterhalb der gesunden Normstichprobe. Im Verlauf normalisierten sich die Defizite im Mittel vollständig. Die Leistungen von remittierten und depressiven Patienten unterschieden sich nicht signifikant voneinander, was sich auch im fehlenden Zusammenhang zur Depressions- und Angstsymptomatik widerspiegelte. Dieser Befund spricht für eine Dissoziation der kognitiven und depressiven Symptomatik (Trichard et al., 1995; Clark et al., 2005; Böker et al., 2012), denn die

Beeinträchtigungen im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels („shifting“) sind offenbar unabhängig vom Schweregrad der Krankheit aufgetreten und dauern bis in die Remission an. Die Dissoziation von kognitiver und affektiver Symptomatik lässt sich auch mit den Erkenntnissen der neurobiologischen Forschung vereinen: So postuliert Maybergs Netzwerkmodell der Depression (Mayberg, 2003) eine Dissoziation von Gehirnbereichen, welche für kognitive respektive affektive Prozesse zuständig sind. Insbesondere die Hyperaktivierung des rechten dorsolateralen Präfrontalkortex in der Remission scheint mit anhaltenden kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung zu stehen.

Obwohl sich die Leistungen der depressiven und remittierten Patienten nicht voneinander unterscheiden, verbesserten sich remittierte Patienten signifikant stärker als depressive. Die Leistungen im Parameter IED „stages completed“ bilden dazu die Ausnahme, nämlich, dass depressive eine signifikant ausgeprägtere Leistungsverbesserung auswiesen. Dieser spezifische Parameter besitzt jedoch eingeschränkte Diskriminationseigenschaften, da er lediglich die Anzahl der absolvierten Durchgänge („stages“) misst und keine Aussagen über die Art der exekutiven Fähigkeit macht. Daher soll dessen Bedeutung nicht überbewertet werden. Im Längsschnitt konnte die Intensität der Symptome zu t1 Beeinträchtigungen in der „shifting“-Fähigkeit zu t2, voraussagen.

Die Studienergebnisse zum Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels deuten auf eine Dissoziation von kognitiver und depressiver Symptomatik hin, wobei sich die bis in die Remission persistierenden Defizite über den Verlauf der 1.8 Jahre vollständig normalisierten. Es kann somit nicht von einem reinen Trait-Phänomen gesprochen werden sondern eher von einem sensiblen Subbereich mit einer verlängerten Regenerationsdauer.

### **5.3 Prädiktoren für eine Wiedererkrankung**

Als Hauptbefund der Studie stellte sich heraus, dass Defizite der visuellen Gedächtnisfunktionen - im Sinne von „cued recall“-Wiedererkennungsleistungen - eine Wiedererkrankung von Depressionspatienten im mittelfristigen Verlauf<sup>5</sup> voraussagen können. In der Subgruppe der remittierten MDD Patienten liess sich keine entsprechende Korrelation replizieren. Dieser Befund entspricht nicht der Mehrzahl der Forschungsergebnissen, welche Bereiche der Dauer- aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen als Prädiktoren für eine Wiedererkrankung vorschlagen (Böker & Grimm, 2012; Clark et al., 2005; Majer, 2003; Porter et al., 2003; Weiland-Fiedler et al., 2004), doch existieren auch einige entsprechende Studienresultate (Behnke et al., 2010; Frasch et al., 2000; Marcos et al., 1994; Westheide et al., 2007).

Die Operationalisierung des Konstruktes „Wiedererkrankung“ erfolgte einerseits anhand der

---

<sup>5</sup> Der Ausdruck „mittelfristiger Verlauf“ bezieht sich auf die Untersuchungszeitspanne, welche im Mittel 622 Tage betrug.

Anzahl depressiver Episoden und andererseits anhand der Anzahl Hospitalisationen im Messzeitraum. Die absoluten Zahlen wurden entsprechend dem unterschiedlichen Zeitintervall zwischen den Untersuchungen auf ein Jahr hochgerechnet. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen t1 und t2 betrug ein Jahr und acht Monate mit einer Standardabweichung von 9.5 Monaten.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmass der visuellen Gedächtnisbeeinträchtigungen und der Wiedererkrankungsrate konnte in der Gesamtstichprobe beobachtet werden. Wurden remittierte und depressive Patienten jedoch getrennt betrachtet, stellte sich kein Effekt ein. Eine Erklärungsmöglichkeit dafür könnte in einer zu geringen Gruppengrösse der remittierten Subgruppe (n=24) liegen, wodurch statistisch signifikante Effekte verhindert wurden. Die Subgruppe der nicht remittierten MDD Patienten lag beim zweiten Messzeitpunkt im Mittel weiterhin zirka 0.8 Standardabweichungen unter der Normstichprobe. Das hohe durchschnittliche Messzeitintervall von 622 Tagen (entspricht einem Jahr und acht Monaten) entkräftet das Argument, kognitive Residualsymptome würden nur deshalb beobachtet, weil das Messintervall für eine vollständige Erholung zu gering sei (Reischies & Neu; 2000).

Der Bereich der ‚cued recall‘-Wiedererkennung wies deutliche Eigenschaften eines Trait-Phänomens auf: eine eindeutige Beeinträchtigung in der Remission von durchschnittlich 0.8 Standardabweichungen im Vergleich zur gesunden Normstichprobe, ein fehlender Zusammenhang zum Schweregrad der Depressionssymptomatik (dafür mit der Angstsymptomatik) sowie eine unvollständige Erholung der Leistungsdefizite über den Verlauf von 1.8 Jahren. Dass sich im Verlauf bei der Gruppe der remittierten Patienten im Mittel eine partielle Normalisierung der visuellen Gedächtnisstörungen einstellte, könnte ein Hinweis dafür sein, dass anstelle der State-Trait-Dialektik von einer erhöhten Vulnerabilität bzw. einer verlängerten Normalisierungsphase dieses gestörten kognitiven Funktionsbereichs gesprochen werden sollte. Diese kognitive Vulnerabilität könnte in einem Zusammenhang stehen mit der Dauer der Erkrankung, wie Kessing et al. (1998) in einer gross angelegten Längsschnittsstudie von über 20 Jahren Dauer beobachtet hatten. Sie postulierten, dass Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung kognitiv stärker beeinträchtigt sind als Patienten mit nur einer einzelnen depressiven Episode. Majers Vermutung (2003), die kognitive Residualsymptomatik bei remittierten Depressiven hänge vermutlich mit persistierenden Funktionsdefiziten des Zentralen Nervensystems zusammen, kann damit nicht ausgeschlossen werden. Denn obwohl bei Klinikaustritt und beim Katamnesezeitpunkt 40% der Patienten als klinisch depressiv befunden wurden, ist es im Verlauf sowohl zu kognitiven Remissionen als auch zu depressiven Rückfällen gekommen. So konnten im Verlauf insgesamt 52.5% der Patienten ihre kognitiven Testleistungen im CANTAB Subtest des visuellen Gedächtnisses (Wiedererkennung) verbessern, während 30% Leistungseinbussen verzeichneten und 17.5% unveränderte Resultate erreich-

ten. Umgekehrt erlebte jeder Patient während des Katamnesezeitraums im Mittel 1.35 depressive Episoden, unabhängig davon, ob er bei Klinikaustritt remittiert oder depressiv war. Es bleibt die Frage, ob die kognitiven Leistungsdefizite der Wiedererkennungslleistung (visuelles Gedächtnis) durch andere Einflussfaktoren erklärt werden können. Das Alter als potenzieller Grund für kognitive Leistungseinbussen (Abas et al., 1990; Beats et al., 1996) – insbesondere der visuellen Wiedererkennungslleistung – konnte im Querschnitt nicht nachgewiesen werden. Dieser Befund entspricht den Ergebnissen zur altersunabhängigen Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses (Grant et al., 2001; Portella et al., 2003). Mangelnde Motivation und Feedbackeffekte können Testleistungen negativ beeinflussen. Bei der durchgeführten Wiedererkennungsaufgabe (PRM = pattern recognition memory) der CANTAB Testbatterie unterschieden sich die beiden Testhälften nicht merklich voneinander, so dass motivationale und Feedbackeffekte ausgeschlossen werden können. Stimmungskongruente Verzerrungen der Informationsverarbeitung können ebenfalls vernachlässigt werden, da es sich bei den im Test präsentierten Figuren um stimmungsneutrale handelte. Einzig der Einfluss der Medikation wurde nicht kontrolliert. Es kann angenommen werden, dass kognitive Leistungsdefizite durch die Medikation verstärkt werden. Insbesondere Neuroleptika und Benzodiazepine haben einen Einfluss auf das Konzentrationsvermögen. Dazu kommt, dass das Ausmass der Medikation und der Schweregrad der Depression im Normalfall positiv korrelieren. Damit würde die Medikation also bloss einen verstärkenden Einfluss auf die Testleistungen ausüben, nicht aber einen grob verzerrenden. So betrachtet müssten nicht remittierte Depressive stärkere kognitive Leistungseinbussen aufweisen als remittierte, was auch nachzuweisen war. Auf dem Hintergrund dieser Überlegungen können Beeinträchtigungen des visuellen Gedächtnisses im Sinne von visuell-figuralen Wiedererkennungslleistungsdefiziten als Traitmarker für den Verlauf der depressiven Erkrankung vermutet werden.

Der kognitive Subbereich der Daueraufmerksamkeit, welcher von vielen Autoren als möglicher Prädiktor für eine Wiedererkrankung vermutet wird (Porter et al., 2003; Weiland-Fiedler et al., 2004; Grimm et al., 2011), stellte sich in dieser Stichprobe nicht als unauffällig heraus. Dafür konnte eine korrelative Tendenz im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels („management“, „planning“) festgestellt werden ( $p=.085$  bei  $df=37$ ).

Die weiteren Prädiktoren für eine Wiedererkrankung waren psychopathologischer Natur mit Ausnahme des Alters und des Zeitintervalls zwischen den Messzeitpunkten. Diese beiden mit der Wiedererkrankung korrelierenden Messgrössen wurden bei den folgenden Berechnungen als Kontrollen eingesetzt. Der Schweregrad der Depressions- und Angstsymptomatik bei Klinikaustritt konnte die Anzahl depressiver Episoden im Untersuchungszeitraum vorhersagen. Zudem korrelierten das Ausmass der Hoffnungslosigkeit, die allgemeine psychische Symptombelastung sowie die Symptomintensität bei Klinikaustritt mit einem erhöhten Wieder-

erkrankungsrisiko. Diese Befunde bedeuten nichts anderes, als dass das Wiedererkrankungsrisiko mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung wächst. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass die Wiedererkrankungsrate nach der ersten Episode in den zwei darauffolgenden Jahren bei 50% liegt. Die Anzahl erlittener Episoden gilt in diesem Zusammenhang als Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit weiterer Episoden (Angst, 1999; Böker & Grimm, 2012; Mueller et al., 1999; Solomon et al., 1997). Das Konstrukt der Hoffnungslosigkeit, seinerseits bereits zumindest teilweise enthalten in den diagnostischen ICD-10 Kriterien der Depression als ‚negative und pessimistische Zukunftsperspektiven‘ oder unter Item 2 des BDI Selbstratingfragebogens ‚Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist‘, trug nicht viel zur Erklärung der Ergebnisse bei.

#### **5.4 Therapeutische Implikationen**

Entsprechend den Ergebnissen dieser Studie besteht für MMD Patienten mit beeinträchtigten visuellen Gedächtnisfunktionen ein erhöhtes Risiko, erneut an einer depressiven Episode zu erkranken. Der Nachweis der Existenz kognitiver Residualsymptome in der Remission legt eine Anpassung des therapeutischen Umgangs mit Depressionspatienten nahe. Das Hauptziel sollte darin bestehen, dem Patienten die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten. Folgende Forderungen bzgl. der Behandlung sollten überdacht und gegebenenfalls adaptiert werden:

- Sorgfältige Diagnostik
- Angepasste Therapieplanung
- Spezielle Therapiemethoden, inklusive kognitives Training
- Angepasste psychopharmakologische Behandlung
- Psychoedukation für Patienten und Angehörige
- Spezielle Schulungen für Therapeuten

##### *Sorgfältige Diagnostik*

Um allfällige kognitive Störungen zu erkennen, sollen routinemässig kognitive Screenings anhand neuropsychologischer Tests durchgeführt werden. Bei Klinikeintritt können die Befunde solcher Untersuchungen dazu beitragen, präzise Prognosen zu stellen, die Therapieplanung anzupassen und die Medikamentenwahl zu erleichtern. Im Verlauf einer Behandlung, sei es eine stationäre oder eine ambulante, können punktuelle kognitive Screenings als Verlaufskontrollen und Evaluationsinstrument für die Wirksamkeit und Nachhaltigkeit der bisherigen Therapie eingesetzt werden. Bei der Entlassung aus dem stationären Setting kann eine kognitive

Diagnostik dazu beitragen, die Anschlussbehandlung möglichst patientengerecht auszulegen und das Wiedererkrankungsrisiko zu mindern.

### *Angepasste Therapieplanung*

Patienten mit starken kognitiven Beeinträchtigungen sind in vermindertem Masse lern- und aufnahmefähig. In solchen Fällen soll auf eine vertiefende, konfliktaufdeckende Psychotherapie verzichtet werden zugunsten einer supportiven, stabilisierenden psychotherapeutischen Behandlung. Remittierte oder teilremittierte depressive Patienten mit hohem Rückfallrisiko sollen besonders engmaschig sozialpsychiatrisch betreut werden und soziale / berufliche Rehabilitationsmassnahmen erhalten.

### *Spezielle Therapiemethoden*

Keefe et al. (2003) schlagen neurokognitive Trainingsprogramme von spezifischen kognitiven Funktionsbereichen vor, wie beispielsweise das in der Schweiz weit verbreitete ‚Cogpack‘. Diese können Patienten helfen, mit Alltagssituationen umzugehen oder kompensatorische Strategien zu entwickeln (Robertson, 2002). Zwei Beispiele für Psychotherapieansätze, bei denen massgeschneiderte Interventionen auf die Veränderungen neurobiologischer Mechanismen zum Einsatz kommen, sind Grawes ‚Neuropsychotherapie‘ (Grawe, 2004) oder die ‚Neural Behavioral Therapy‘ nach Siegle, Ghinassy & Thase (2007). Siegle et al. (2007) haben in einer Pilotstudie innerhalb einer Verhaltenstherapie isolierte Interventionen, speziell zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen durchgeführt. Die Interventionen führten sowohl zu den entsprechenden Veränderungen der Hirnmechanismen, als auch zu einer signifikanten Verbesserung auf der symptomalen Ebene, verglichen mit einer herkömmlichen Verhaltenstherapie. Böker und Grimm (2012) fordern State- und Trait-fokussierte Interventionen. Eine State-fokussierte Therapie kommt bei paralleler Entwicklung von kognitiver und depressiver Symptomatik zum Einsatz und richtet sich nach Schweregrad der Depression und Ausprägung der Symptomatik. Sie entspricht grundsätzlich der herkömmlichen Depressionsbehandlung, berücksichtigt aber insbesondere kognitive Störungen, vegetative Symptome wie auch eine „mögliche Dissoziation von affektiver und kognitiver Symptomatik nach Besserung von Stimmung und Antrieb“ (Böker & Grimm, 2012, S. 336). Bei Patienten mit kognitiver Residualsymptomatik wird eine Trait-fokussierte Therapie herangezogen. Unter Trait-fokussierten Interventionen in der Remission verstehen Böker und Grimm (2012, S.336) eine „Erhaltungstherapie mittels Antidepressiva und Psychotherapie, wenn nötig auch über längere Zeit hinweg, CBASP („Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy“) bei chronischer Depression oder Achtsamkeitstherapie / MBSP („mindfulness-based strengths practice“)“. Im Rahmen der Trait-fokussierten Therapiemethode sollen typische Phänomene wie Hyperarousal, erwar-

tungsvolle Anspannung und ängstlich-abhängige Persönlichkeitszüge verstärkt beachtet werden.

#### *Angepasste psychopharmakologische Behandlung*

Das Ziel der Behandlung lautet Stabilisierung und Rückfallprophylaxe und unterscheidet sich in dieser Hinsicht nicht von der herkömmlichen Depressionsbehandlung. Jedoch soll eine verlängerte Behandlungszeit mit Antidepressiva oder anderen rückfallprophylaktischen Psychopharmaka gefordert werden. Der Befund, dass neuropsychologische Beeinträchtigungen bei MDD Patienten mit einer verminderten Ansprache auf Antidepressiva korrelieren (Kampf-Sherf et al., 2004), macht eine engmaschige sozialpsychiatrische und/oder psychotherapeutische Betreuung umso notwendiger.

#### *Psychoedukation für Patienten und Angehörige*

Depressionspatienten und deren Angehörige sind über die Bedeutung persistierender kognitiver Defizite in der Remissionsphase und der damit verbundenen Konsequenzen aufzuklären. So lernen sie verstehen und akzeptieren, dass eine depressive Erkrankung nach Besserung der Stimmung und des Antriebs nicht vollständig „geheilt“ sein kann. Therapeuten auf der anderen Seite sollen vermehrt die Beschwerden erforschen, unter welchen Depressive infolge kognitiver Störungen im Alltag leiden (Hasselbach et al. 2013). Dazu gehören Einschränkungen der Lebensqualität, Probleme im psychosozialen Alltag und Gefühle der Überforderung bzw. des Selbstwertgefühls. Nicht zuletzt sollen die Ängste, die mit fortdauernden kognitiven Beeinträchtigungen verbunden sein können, thematisiert werden.

#### *Spezielle Schulungen für Therapeuten*

Die oben erwähnten Anpassungen können nur dann erfolgreich sein, wenn Therapeuten mit therapierelevanten Implikationen kognitiver Defizite vertraut sind und den Blick gezielt darauf richten. Dies bedingt entweder spezifische Schulungen in Therapie- und Interventionsmethoden, wie die oben erwähnten, oder eine Zusammenarbeit mit versierten Spezialisten. Im stationären Setting sind Teammitglieder zu schulen und die Behandlung soll um den Bereich des kognitiven Trainings erweitert werden.



## 5.5 Methodische Aspekte

Die vorliegende Studie unterliegt mehreren Einschränkungen:

(1) *Stichprobengrösse*: Die untersuchte Stichprobe von 40 Patienten erfüllte die Anforderungen einer optimalen Stichprobengrösse ( $n=55$ ) nicht. Als Folge davon wurden nur relativ starke Effekte signifikant, während kleinere oder mittlere Effekte nicht signifikant wurden. Damit besteht also das Risiko, dass relevante Korrelationen übersehen wurden.

(2) *Selektionsbias der Stichprobe*: Aufgrund der Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie ist mit einem Selektionsbias zu rechnen. Dabei sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Die initiale Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte im stationären Setting, was eine Selektion auf Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression zur Folge hat im Vergleich zur Gesamtpopulation der Depressionspatienten. Die Einladung zur Katamneseuntersuchung gestaltete sich insbesondere bei stark depressiven Patienten als schwierig bis unmöglich. Insgesamt wurden aus einem Pool von 78 Patienten 64 aufgebeten, an der Follow-Up-Untersuchung teilzunehmen. Für die restlichen 14 Patienten konnten keine gültigen Kontaktinformationen ausgemacht werden. Von diesen 64 Patienten nahmen schliesslich 40 an der Untersuchung teil, also 62.5%. 20.3% der aufgebeten Patienten fühlten sich aufgrund ihres schlechten psychischen Zustandes ausserstande, an der Studie teilzunehmen, bzw. nahmen die Untersuchungstermine nicht wahr aus Angst oder Widerwillen, sich erneut in die Klinikgebäude zu begeben. 14.1% der Patienten lehnten eine zweite Untersuchung ab, während sich zwei Patientinnen (3.1%) suizidierten, bevor sie erneut getestet werden konnten. Zudem kam es öfters vor, dass Patienten einen Untersuchungstermin so lange verschoben, bis sich ihr Zustand wieder gebessert hatte und dann erst zur Katamnese erschienen. Alle diese Aspekte tragen zu einem Bias bei, welcher die Signifikanz der Ergebnisse im Zusammenhang mit der Wiedererkrankung mindert und womöglich weitere signifikante Korrelationen von kognitiven Variablen zur Wiedererkrankungsrate verhindert hat. Gepaart mit dem Effekt des relativ ausgeprägten Schweregrades der Depression in der untersuchten Stichprobe, dürften sich die beiden Effekte ungefähr aufheben.

(3) *Fehlen einer Kontrollgruppe*: Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Studie. Die Wahl des Studiendesigns hängt mit der Fokussierung auf die Entwicklung der kognitiven Funktionen im Längsschnitt zusammen. Zudem liegen für die CANTAB-Testbatterie valable altersbereinigte Normwerte vor.

(4) *Konstruktvalidität bzgl. des Konstruktes ‚Wiedererkrankung‘*: Die Operationalisierung erfolgte über die Anzahl depressiver Episoden im Messzeitraum sowie über die Anzahl

Hospitalisationen. Die Schwierigkeit liegt in der retrospektiven Erhebung der Anzahl depressiver Episoden. Die exakte Einschätzung des Beginns und Endes einer depressiven Episode ist aus psychiatrischer Perspektive schwierig. Für einen Patienten hingegen, der sich vielmehr am subjektiven Empfinden als an Diagnosekriterien orientiert und ausserdem mit zunehmendem Zeitintervall unter retrospektiven Gedächtnisverzerrungen leidet, ist die Beantwortung dieser retrospektiven Frage nach der Anzahl erlebter depressiver Episoden nicht in zufriedenstellendem Masse möglich. Im Hinblick auf diese Einschränkung konnte mittels Zugriffs auf gespeicherte Patientenakten und Verlaufsberichte eine reliable Alternative gefunden werden. Die Anzahl der Hospitalisationen wurde ebenfalls mithilfe von Akten und Klinikberichten ermittelt.

(5) *Nichtberücksichtigung der Medikationseinflüsse*: Die überwiegende Zahl der untersuchten Patienten standen bei beiden Untersuchungsterminen unter dem Einfluss von Psychopharmaka. Diese wurden zwar erhoben, doch auf eine Auswertung wurde verzichtet, da die langfristigen Auswirkungen von Psychopharmaka auf die kognitiven Leistungen weiterhin ungeklärt sind (Biringer et al., 2007; Reischies & Neu, 2000). Zudem kann die Medikation einen direkten oder indirekten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit von depressiv Erkrankten nehmen. Für Antidepressiva wird eine Korrelation der Dosierung mit dem Ausmass der beobachteten kognitiven Einbussen vermutet (Amado-Boccaro et al., 1995). Während Tryzyklika eine eher unspezifische Beeinträchtigung kognitiver Funktionen zu bewirken scheinen (Szesny, 2012), wird vermutet, dass SSRI und SNRI eine eher positive Wirkung auf kognitive Funktionen haben. Die Einnahme von Benzodiazepinen wiederum scheint einen ungünstigen Einfluss auf Gedächtnisfunktionen auszuüben (Buffett-Jerrott & Stewart, 2002), wogegen die Befunde bei atypischen Neuroleptika für eine Verbesserung oder Beibehaltung des kognitiven Leistungsniveaus sprechen (Meltzer & McGurk, 1999). Zur unübersichtlichen Befundlage zum Einfluss von Psychopharmaka kommt die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit der Dosierung der verschiedenen Klassen, ganz zu schweigen vom Einbezug der Interaktionseffekte.

(6) *Operationalisierung des Konstrukts ‚Remission‘*: Das Konstrukt ‚Remission‘ basierte auf den Cutoff-Werten der Beckschen Depressionsskala (BDI), und nicht – wie formal klinisch gefordert – auf einer einmonatigen Periode.

(7) *Keine systematische Erhebung von Komorbiditäten*: Die Problematik von unterschiedlichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien einer Studie trägt zur erschwerten Vergleichbarkeit von Studienergebnissen bei (Elliott, 2002). In der vorliegenden Arbeit wurden neben strengen Ausschlusskriterien und dem Einschlusskriterium mindestens einer depressiven Episode keine

komorbiden Störungen erhoben. Das Resultat war eine heterogene Patientenstichprobe, was zwar eine hohe externe Validität, im Gegenzug aber eine tiefe interne Validität mit sich bringt.

(8) *Interrater-Reliabilität*: Die Erhebung der Fremdrater-Fragebögen (HamD, HamA, GAF) sowie die mündlich gegebenen Instruktionen zur neuropsychologischen Testbatterie wurden bei Messzeitpunkt t1 und t2 von unterschiedlichen Ratern durchgeführt. Obwohl die Fremdrater-Fragebögen halbstrukturiert und die Instruktionen für die CANTAB-Testung standardisiert waren, kann es aufgrund unterschiedlicher klinischer Erfahrung zu gewissen Interrater-Verzerrungseffekten gekommen sein. Besonders betroffen war der GAF (global assessment of functioning), da bei der Einschätzung des Funktionsniveaus grosser Interpretationsspielraum besteht.

(9) *Ermüdungs- und Motivationseffekte*: Bei t1 wurden die neuropsychologischen und psychopathologischen Untersuchungen zeitnah an verschiedenen Tagen durchgeführt, während beim Messzeitpunkt t2 beide am selben Tag und in Folge durchgeführt wurden. Der gesamte Zeitaufwand für die Patienten überschritt dabei 90 Minuten nicht. Als Erstes erfolgte ein zirka 30-40-minütiges klinisches Interview, bei dem die Fremdrater-Fragebögen (HamD, HamA, GAF) erhoben wurden. Im Anschluss daran absolvierten die Teilnehmer die neuropsychologische Testbatterie, welche 40-50 Minuten in Anspruch nahm. Es kann vermutet werden, dass sich gegen Ende der neuropsychologischen Testung sowohl Ermüdungs- als auch Motivationseffekte eingestellt haben. Allfällige Verzerrungen dieser Art konnten beim letzten Test der CANTAB-Testbatterie, dem SWM (,spatial working memory') beobachtet werden.

(10) *Einfluss des Umgangs mit Ausreissern*: Die erhobenen Variablen wurden anhand von Histogrammen auf Extremausprägungen geprüft. Ausreisser konnten insbesondere unter den neuropsychologischen Tests identifiziert werden. Als Ausschlusskriterium wurde ein Abweichungs-Cutoff von  $> 11$  SD geltend gemacht. Um die ohnehin kleine Stichprobe nicht weiter zu verkleinern, wurden lediglich die Testwerte der betroffenen Personen im spezifischen kognitiven Subtest ausgeschlossen. Durch den Ausschluss der insgesamt vier Daten (3 zu t1, 1 zu t2) entfielen der Stichprobe die kognitiven Ergebnisse von vier nachweisbar schwergradig depressiven Patienten in den drei Subtests (s.u.): Damit verbesserte sich der Mittelwert der jeweiligen kognitiven Tests. Von dieser Verzerrung betroffen waren die neuropsychologischen Subtests RVP ,total hits' zu t1, PAL ,stages completed' zu t1 und PRM ,number correct' zu t1 und zu t2.

(11) *Einseitige statistische Hypothesenprüfung*: Die Hypothesenprüfungen erfolgten einseitig, da aufgrund des inhaltlichen Verständnisses in den meisten Fällen eine gerichtete Hypothese zu erwarten war. Bei diesem Vorgehen besteht das Risiko, dass unerwartete Ergebnisse u.U. untergehen können. Die Vorteile einer einseitigen Hypothesenprüfung sind höhere Signifikanzen. Im Zweifelsfall wurden die Berechnungen sowohl zweiseitig als auch einseitig durchgeführt, um sicherzustellen, dass keine überraschenden Ergebnisse übersehen wurden.

(12) *Ungleiche Gruppengrößen*: Im Vergleich der im Nachhinein ermittelten remittierten und depressiven Patientengruppe könnte sich eine leichte Verzerrung aufgrund der Gewichtung (24:16) ergeben.

## **5.6 Zusammenfassung und Ausblick**

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, neuropsychologische Funktionsbereiche mit prognostischer Validität in Bezug auf den Verlauf der depressiven Erkrankung zu identifizieren. Als einziger *valider Prädiktor für die depressive Wiedererkrankung* fungierten Defizite des visuellen Gedächtnisses bei der Wiedererkennung.

Ein weiterer Gegenstand der Untersuchung bestand in der *Klärung der Frage nach State- oder Trait-Abhängigkeit von kognitiven Residualsymptomen bei Depressiven*. In dieser Frage kam die Studie zum Schluss, dass es sich bei den untersuchten Aufmerksamkeitsfunktionen (Daueraufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit) und visuell-räumlichen (Arbeits-) Gedächtnisfunktionen um State-abhängige Phänomene handelt. Funktionsbereiche des visuellen Gedächtnisses (Wiedererkennungsleistung) und des Aufmerksamkeitsfokuswechsels (als Teilbereich der Exekutivfunktionen) wiesen hingegen Eigenschaften eines Trait-Phänomens auf.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse im Bereich der *Exekutivfunktionen* als heterogen einzustufen. Der Bereich der Strategiebildung (Ablauforganisation, Planen) war unbeeinträchtigt, zeigte jedoch Korrelationen mit der Depressions- und der Angstsymptomatik sowie einer Beeinflussbarkeit durch Müdigkeit und Motivation. Beeinträchtigungen im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels stellten sich als unabhängig vom Schweregrad der Depressions- bzw. der Angstsymptomatik und im Verlauf als vollständig reversibel heraus. Zudem unterschieden sich die Leistungen von remittierten und depressiven Patienten nicht signifikant voneinander. Dieser Befund spricht für eine Dissoziation der kognitiven und depressiven Symptomatik, wie sie auch in der Forschung beschrieben wird (Trichard et al., 1995; Clark et al., 2005; Böker et al., 2012), da die Beeinträchtigungen im Bereich des Aufmerksamkeitsfokuswechsels („shifting“) offenbar unabhängig vom Schweregrad der Krankheit aufgetreten sind, und auch bei

remittierten Patienten.

Der Bereich der *Aufmerksamkeitsfunktionen* lieferte die klarsten Hinweise auf ein State-abhängiges Phänomen. So stellten sich Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit bei Depressiven als State- und altersabhängige Phänomene heraus, die sich im Verlauf in Abhängigkeit vom Schweregrad der Depressions- und der Angstsymptomatik normalisierten. Dies entspricht den Befunden in der Literatur, welche den Bereich der Daueraufmerksamkeit als sensibel (Porter et al., 2003) bezeichnen und als potenziellen Vulnerabilitätsmarker für eine depressive Wiedererkrankung in Betracht ziehen (Weiland-Fiedler et al., 2004; Grimm et al., 2011). Hingegen war die Reaktionsgeschwindigkeit bei Depressiven nicht beeinträchtigt. Die grossen Unterschiede zwischen remittierten und depressiven Patienten, die Korrelationen zum Schweregrad der Depressions-/Angstsymptomatik und zum Ausmass der Symptombelastung sowie die gute Normalisierungsentwicklung unterstreichen die Schlussfolgerung auf eine State-Abhängigkeit des Funktionsbereichs. Eine Längsschnittsstudie von Beats et al. (1996) wie auch eine Meta-Analyse von McDermott & Ebmeier (2009) deuteten bereits in diese Richtung. Die vermutete Korrelation der Reaktionsgeschwindigkeit mit dem Alter liess sich nicht bestätigen, was mit den Studien von Purcell et al. (1997) und Grant et al. (2001) vereinbar ist.

Bei den *Gedächtnisfunktionen* wurde klar zwischen visuell-räumlichen Gedächtnisleistungen (inklusive Arbeitsgedächtnisleistungen) und visuellen, nonverbalen Wiedererkennungseleistungen unterschieden. Die Befunde zu Ersteren lieferten Hinweise, dass es sich bei den Bereichen des visuell-räumlichen Gedächtnisses bzw. des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses um State-abhängige Phänomene handelt. Die Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung (Depression, Angst, Symptombelastung) einerseits und die signifikanten Leistungsunterschiede zwischen remittierten und depressiven Patienten waren deutliche Hinweise dafür. Die Ergebnisse sprechen insofern für die ‚effortful processes‘-Hypothese und deren Fürsprecher (Elliott et al., 1996; Harvey et al., 2004; Westheide et al., 2007), dass der Funktionsbereich des Arbeitsgedächtnisses zu den ressourcen-intensivsten kognitiven Prozessen gehört und daher auch besonders störungsanfällig und normalisierungsträge sein soll. Der Bereich des visuellen Gedächtnisses (in Form einer ‚cued recall‘-Wiedererkennungseleistung) hingegen muss gesondert betrachtet werden. Er wies deutliche Eigenschaften eines Trait-Phänomens auf: Eine eindeutige Beeinträchtigung in der Remission, ein fehlender Zusammenhang zum Schweregrad der Depressionssymptomatik (dafür mit Angstsymptomatik) – wie eine Meta-Analyse von McDermott & Ebmeier (2009) ergeben hatte – plus eine unvollständige Erholung der Leistungsdefizite über den Verlauf von 1.8 Jahren.

Der *Verlauf der kognitiven Residualsymptomatik bei Depressiven* stellte ein weiteres Hauptthema der Untersuchung dar. Die Studie ging aus von den Ergebnissen von Weiland-Fiedler

et al. (2004) und Paelecke et al. (2005), welche beide anhaltende Defizite in (Dauer-) Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen bei remittierten MDD Patienten festgestellt hatten. Die vorliegende Arbeit konnte die Befunde zur kognitiven Residualsymptomatik bei remittierten MDD Patienten in den Bereichen der Exekutivfunktionen und der Daueraufmerksamkeit replizieren. Zudem wurden bei remittierten und depressiven Patienten besonders ausgeprägte und hartnäckige Beeinträchtigungen des visuellen Gedächtnisses festgestellt. Interessant dabei war, dass nur visuelle Wiedererkennungsleistungen betroffen waren, nicht aber visuell-räumliche Gedächtnisleistungen.

Die kognitiven Leistungen von depressiven und remittierten Patienten unterschieden sich nur im Bereich des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses signifikant voneinander. Im Verlauf verbesserten sich die Leistungen von remittierten Patienten insgesamt stärker als diejenigen von depressiven Patienten. So konnten remittierte Patienten ihre Leistungen in den Bereichen des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses, der Reaktionsgeschwindigkeit und der Daueraufmerksamkeit signifikant verbessern. In diesen Bereichen waren denn auch die höchsten Querschnitts-Korrelationen zum Schweregrad der Depression bzw. Angst zu verzeichnen. Eine komplette Normalisierung der kognitiven Funktionsfähigkeit bei remittierten Patienten wurde in den Bereichen der Exekutivfunktionen beobachtet (Ablauforganisation, Planen, Strategiebildung, Aufmerksamkeitsfokuswechsel) sowie im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit. Für die weitere Forschung wäre zu wünschen, dass der Verlauf von kognitiven Funktionen anhand von längerfristigen, randomisierten, kontrollierten Längsschnittstudien untersucht werden. Auf diese Weise könnte erforscht werden, ob sensible kognitive Funktionsbereiche - wie in dieser Studie die visuelle Wiedererkennungsleistung - längerfristig eine Normalisierung erfahren oder im Sinne eines biologischen Traitmarkers beeinträchtigt bleiben. Um Patienten mit anhaltenden kognitiven Störungen optimal unterstützen zu können, braucht es eine sorgfältige neuropsychologische Diagnostik sowie angepasste Trainingsprogramme, welche mit geringem Aufwand von einer Vielzahl von Therapeuten eingesetzt werden können.

## 6 LITERATUR

- Abas, A.M., Sahakian, B.J. & Levy, R. (1990). Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychological Medicine*, 20, 507–520.
- Abercrombie, H.C., Schaefer, S.M., Larson, C.L., Oakes, T.R., Lindgren, K.A., Holden, J.E. et al. (1998). Metabolic rate in the right amygdale predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*, 9, 3301–3307.
- Airaksinen, E., Larsson, M.L., Lundberg, I. & Forsell, Y. (2004). Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population based study. *Psychological Medicine*, 34, 83–91.
- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U. & Mohr, F. (1996). Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 94, 87–93.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R. & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.
- Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C. et al. (1997). ‘Vascular depression’ hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54, 915–922.
- Alexopoulos, G.S. (2001). The depression-executive dysfunction syndrome of late life: A specific target for D3 agonists? *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(1), 22–29.
- Alexopoulos, G., Kiosses, D., Murphy, C. & Heo, M. (2004). Executive dysfunction, heart disease burden, and remission of geriatric depression. *Neuropsychopharmacology*, 29, 2278–2284.
- Allman, J.M., Hakeem, A., Erwin, J.M., Nimchinsky, E. & Hof, P.R. (2001). The anterior cingulate cortex: the evolution of an interface between emotion and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 107–117.
- Almeida, O.P., Burton, E.J., Ferrier, N., McKeith, I.G. & O’Brien, J.T. (2003). Depression with late onset is associated with right frontal lobe atrophy. *Psychological Medicine*, 33, 675–681.
- Amado-Boccaro, I., Gougoulis, N., Littre, M.F.P., Galinowski, A. & Loo, H. (1995). Effects of antidepressants on cognitive functions – a review. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 19 (3), 479–493.
- Anderson, V., Jacobs, R. & Anderson, P.J. (Hrsg.) (2008). *Executive Functions and the Frontal Lobes: a Lifespan Perspective*. New York: Taylor & Francis.
- Angst, J. (1999). Major depression in 1999: Are we providing optimal therapy? *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 5–9.
- American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disor-*

- ders. Washington, DC: APA.
- Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence & J.T. Spence (Hrsg.), *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 2, S. 89-195). New York: Academic Press.
- Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 225, 82-90.
- Austin, M.P., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R.E., Ebmeier, K.P. & Goodwin, G.M. (1992). Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 25, 21-29.
- Austin, M.P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H. et al. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine*, 29, 73-85.
- Austin, M.P., Mitchell, P. & Goodwin, G.M. (2001). Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G. (1974). Working memory. In G.A. Bower (Hrsg.), *The Psychology of learning and motivation* (S. 47-90). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working Memory: Looking Back and Looking Forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 829-839.
- Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U. et al. (2012). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*, 135, 10-19.
- Baldo, J.V., Shimamura, A.P., Delis, D.C., Kramer, J. & Kaplan, E. (2001). Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of International Neuropsychological Society*, 7, 586-596.
- Barker, M.J., Greenwood, K.M., Jackson, M. & Crowe, S.F. (2004). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use – a meta-analysis. *CNS Drugs*, 18, 37-48.
- Barker, M.J., Greenwood, K.M., Jackson, M. & Crowe, S.F. (2005). An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from longterm benzodiazepine use. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11 (3), 281-289.
- Battista-Cassano, G., Puca, F., Scapicchio, P.L. & Trabucchi, M. (2002). Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 396-402.
- Baudic, S., Tzortzis, C., Dalla Barba, G. & Traykov, L. (2004). Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17,



195–201.

- Beats, B.C., Sahakian, B.J. & Levy, R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, 26, 591–603.
- Beauregard, M., Paquette, V. & Levesque, J. (2007). Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport*, 17, 843–846.
- Beblo, T., Baumann, B., Bogerts, B., Wallesch, C.W. & Herrmann, M. (1999). Neuropsychological Correlates of Major Depression: A Short-term Follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry*, 4, 333–341.
- Beck A.T., Weissman, A., Lester, D. & Trexler, L. (1974). The measurement of pessimism: The Hopelessness Scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 42(6), 861–865.
- Beck, A.T., Brown, G., Epstein, N. & Steer, R.A. (1988). An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893–897.
- Beck, A. T. & Steer, R. A. (1993). *Beck Hopelessness Scale: Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Behnken, A., Schöning, S., Gerss, J., Konrad, C., de Jong-Meyer, R., Zwanzger, P. et al. (2010). Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression — Caused by encoding deficits? *Journal of Affective Disorders*, 122, 144–148.
- Bhardwaj, A., Wilkinson, P., Srivastava, C. & Sharma, M. (2010). Cognitive deficits in euthymic patients with recurrent depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198 (7), 513–515.
- Bhalla, R.K., Butters, M.A., Zmuda, M.D., Seligman, K., Mulsant, B.H., Pollock, B.G. et al. (2005). Does education moderate neuropsychological impairment in late-life depression? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 413–417.
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R. et al. (2005). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255, 373–380.
- Biringer, E., Arnstein, M., Kjetil, S., Rune, K., Kirsten, I.S. & Anders, L. (2007). A longitudinal analysis of neurocognitive function in unipolar depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (8), 879–891.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., Mendlewicz, J. et al. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar major depression. *Biological Psychiatry*, 36, 381–388.
- Blaney, P.H. (1986). Affect and memory: a review. *Psychological Bulletin*, 99, 229–246.
- Böker, H. & Grimm, S. (2008). Anhaltende Beeinträchtigungen bei Depressionen? *Schweizerische Arzt und Spital-Revue*, 11(5-6), 26–28.

- Böker, H. & Northoff, G. (2010). Die Entkoppelung des Selbst in der Depression: Empirische Befunde und neuropsychodynamische Hypothesen. *Psyche*, 64, 934-976.
- Böker, H. & Grimm, S. (2012a). Emotion und Kognition bei depressiv Erkrankten. In E. Seifritz (Hrsg.), *Psychotherapie und Neurowissenschaften* (S. 309-351). Hans Huber Verlag: Bern.
- Böker, H., Schulze, J., Richter, A., Nikisch, G., Schuepbach, D. & Grimm, S. (2012b). Sustained cognitive impairments after clinical recovery of severe depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 9, 773-776.
- Borkowska, A. & Rybakowski, J.K. (2001). Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders*, 3(2), 88-94.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C. & Yücel, M. (2011). Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138, 9-18.
- Bornstein, R.A., Baker, G.B., Douglass, A.B (1991). Depression and memory in major depressive disorder. *Journal of Neuropsychology and Clinical Neurosciences*, 3, 78–80.
- Botteron, K.N., Raichle, M.E., Drevets, W.C., Heath, A.C. & Todd, R.D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry*, 51, 342-344.
- Bower, G.H., Gilligan, S.G., & Monteiro, K.P. (1981). Selectivity of learning caused by affective states. *Journal of Experimental Psychology: General*, 110, 451–473.
- Brand, A.N., Jolles, J. & Gispen-de Wied, C (1992). Recall and recognition memory deficits in depression. *Journal of Affective Disorders*, 25, 77-86.
- Braus, D.F. (2004). *Ein Blick ins Gehirn. Moderne Bildgebung in der Psychiatrie*. Thieme: Stuttgart.
- Brebion, G., Smith, M.J. & Widlocher, D. (1997). Discrimination and response bias in memory: effects of depression severity and psychomotor retardation. *Psychiatry Research*, 70, 95–103.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S. et al. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, 51, 273-279.
- Brodsky, H., Luscombe, G., Peisah, C., Anstey, K. & Andrews, G. (2001). A 25-year longitudinal, comparison study of the outcome of depression. *Psychological Medicine*, 8, 1347-59.
- Brody, A.L., Saxena, S., Silverman, D.H., Alborzian, S., Fairbanks, L.A., Phelps, M.E. et al. (1999). Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Research*, 91(3), 127-139.

- Brody, A.L., Barsom, M.W., Bota, R.G. & Saxena, S. (2001). Prefrontal–subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Seminars in Clinical Neuro-psychiatry*, 6, 102–112.
- Broocks, A., Junghanns, K., Thiel, A., Gleiter, C.H. & Bandelow, B. (2000). Neue Antidepressiva im Vergleich zu klassischen Trizyklika. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 68, 17-24.
- Brown, F.W., Lewine, R.J., Hudgins, P.A. et al. (1992). White matter hyperintensity signals in psychiatric and nonpsychiatric subjects. *American Journal of Psychiatry*, 149, 620–625.
- Brown, R.G., Scott, L.C., Bench, C.J. & Dolan, R.J. (1994). Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychological Medicine*, 24, 829-847.
- Brunnmeier, M. (2008). *Prädiktion des Therapieerfolges einer medikamentösen Therapie bei unipolarer Depression anhand der Ruheaktivität des anterioren cingulären Cortex*. [On-Line]. Available: [http://edoc.ub.uni-muenchen.de/8614/1/Brunnmeier\\_Michael.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/8614/1/Brunnmeier_Michael.pdf)
- Brunnauer, A. & Laux, G. (2003). Fahrtüchtigkeit und Antidepressiva. *Psychiatrische Praxis*, 30, 102-105.
- Bryan, J., Luszcz, M.A. & Pointer, S. (1999). Executive function and processing resources as predictors of adult age differences in the implementation of encoding strategies. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 6, 273–287.
- Buchsbaum, M.S. (1986). Brain imaging in the search for biological markers in affective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry Supplement*, 7-12.
- Buchsbaum, M.S., Wu, J., Siegel, B.V., Hackett, E., Trenary, M., Abel, L. et al. (1997). Effects of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biological Psychiatry*, 41, 15–22.
- Buffett-Jerrott, S.E. & Steawart, S.H. (2002). Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Current Pharmaceutical Design*, 8, 45-58.
- Buhlmann, U., Deckersbach, T., Engelhard, I., Cook, L.M, Rauch, S.L., Kathmann, N. et al. (2006). Cognitive retraining for organizational impairment in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 144, 109–116.
- Buist-Bouwman, M.A., Ormel, J., de Graaf, R. & Vollebergh, W.A. (2004). Functioning after a major depressive episode: complete or incomplete recovery? *Journal of Affective Disorders*, 82 (3), 363-71.
- Burt, D.B., Zembar, M.J. & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological Bulletin*, 117, 285–305.
- Burt, T., Prudic, J., Peyser, S., Clark, J. & Sackeim, J. (2000). Learning and memory in bipolar

- and unipolar major depression: Effects of aging. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 13, 246–253.
- Butters, M.A., Whyte, E.M., Nebes, R.D., Begley, A.E., Dew, M.A., Mulsant, B.H. et al. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 61, 587–595.
- Byrne, D. (1977). Affect and vigilance performance in depressive illness. *Journal of Psychiatry Research*, 13, 185–191.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 1–47.
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. & MacQueen, G.M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161, 598–607.
- Campbell, S. & Macqueen, G. (2006). An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 25–33.
- Cataldo, M.G., Nobile, M., Lorusso, M.L., Battaglia, M. & Molteni, M. (2005). Impulsivity in depressed children and adolescents: a comparison between behavioral and neuropsychological data. *Psychiatry Research*, 136, 123–133.
- Chamberlain, S.R. & Sahakian, B.J. (2006). The neuropsychology of mood disorders. *Current Psychiatry Reports*, 8, 458–463.
- Canli, T., Sivers, H., Thomason, M.E., Whitfield-Gabrieli, S., Gabrieli, J.D. & Gotlib, I.H. (2004). Brain activation to emotional words in depressed vs healthy subjects. *Neuroreport*, 15, 2585–2588.
- Channon, S. (1996). Executive dysfunction in depression. The Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of affective Disorders*, 39, 107–114.
- Chen, W.J., Liu, S.K., Chang, C.J., Lien, Y.J., Chang, Y.H. & Hwu, H.G. (1998). Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1214–1220.
- Christensen, H., Griffiths, K., Mackinnon, A. & Jacomb, P. (1997). A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 631–651.
- Clark, D., Beck, A.T. & Alford, B. (1999). *Scientific Foundations of Cognitive Theory and Therapy of Depression*. John Wiley and Sons: New York.
- Clark, L., Iversen, S.D. & Goodwin, G.M. (2001). A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1605–1611.
- Clark, L., Iversen, S.D. & Goodwin, G.M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder.

- British Journal of Psychiatry*, 180, 313–319.
- Clark, L., Kempton, M.J., Scarna, A., Grasby, P.M. & Goodwin, G.M. (2005a). Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 57 (2), 183–187.
- Clark, L., Sarna, A. & Goodwin, G.M. (2005b). Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 162 (10), 1980–1982.
- Cohen, R.M., Weingartner, H., Smallberg, S.A., Pickar, D. & Murphy, D.L. (1982). Effort and cognition in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 593–597.
- Cohen, R., Lohr, I., Paul, R. & Boland, R. (2001). Impairments of attention and effort among patients with major affective disorders. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 13, 385–395.
- Constant, E.L., Adam, S., Gillain, B., Seron, X., Bruyer, R. & Seghers, A. (2005). Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depression & Anxiety*, 21, 78–89.
- Conway, M., Howell, A. & Giannopoulos, C. (1991). Dysphoria and thought suppression. *Cognitive Therapy and Research*, 15, 153–166.
- Cornblatt, B.A., Lenzenweger, M.F. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research*, 29, 65–85.
- Cramon, D.Y. von, Mai, N. & Ziegler, W. (1993). *Neuropsychologische Diagnostik*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft.
- Crown, W.H., Finkelstein, S., Berndt, E.R., Ling, D., Poret, A.W. & Rush, A.J., et al. (2002). The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(11), 963–971.
- Dalgleish, T., Yiend, J., Bramham, J., Teasdale, J.D., Ogilvie, A.D., Malhi, G. et al. (2004). Neuropsychological Processing Associated With Recovery From Depression After Stereotactic Subcaudate Tractotomy. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1913–1916.
- Davidson, R.J., Pizzagalli, D., Nitschke, J.B. & Putnam, K. (1999). Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current opinion in Neurobiology*, 9, 228–234.
- Davidson, R.J., Abercrombie, H., Nitschke, J.B. & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53, 545–574.
- Davidson, R.J., Irwin, W., Anderle, M.J. & Kalin, N.H. (2003). The Neural Substrates of Affective Processing in Depressed Patients Treated With Venlafaxine. *American Journal of Psychiatry*, 160, 64–75.
- Deckersbach, T., McMurrich, S., Ogutha, J., Savage, C.R., Sachs, G. & Rauch, S.L. (2004).

- Characteristics of non-verbal memory impairment in bipolar disorder: the role of encoding strategies. *Psychological Medicine*, 34, 823–832.
- Degl'Innocenti, A., Agren, H. & Backman, L. (1998). Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 182-188.
- Deijen, J.B., Orlebeke, J.F. & Rijdsdijk, F.V. (1993). Effect of depression on psychomotor skills, eye movements and recognition-memory. *Journal of Affective Disorders*, 29, 33-40.
- De Groot, M.H., Nolen, W.A., Huijsman, A.M. & Bouvy, P.F. (1996). Lateralized neuropsychological functioning in depressive patients before and after drug therapy. *Biological Psychiatry*, 40, 1282-1287.
- Den Hartog, H.M., Derix, M.M., Van Bemmelen, A.L., Kremer, B. & Jolles, J. (2003). Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychological Medicine*, 33, 1443-1451.
- Derogatis, L. R. (1977). *SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual-I for the R(evised) version*. Baltimore: John Hopkins University School of Medicine.
- Deuschle, M. & Lederbogen, F. (2002). Depression und koronare Herzerkrankung: pathogenetische Faktoren vor dem Hintergrund des Stresskonzeptes. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 70 (5), 268-275.
- Devensky, O., Morrell, M.J. & Vogt, B.A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118 (1), 279–306.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. & Schulte-Markwort, E. (1994). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Forschungskriterien*. Bern: Huber.
- Dittmann, Sandra (2008). *Homocysteinplasmaspiegel und kognitive Funktionsfähigkeit bei euthymen bipolaren Patienten* [On-Line] Available: <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/8936/>
- Dotson, V.M., Resnick, S.M. & Zonderman, A.B. (2008). Differential association of concurrent, baseline, and average depressive symptoms with cognitive decline in older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 318–330.
- Drag, L.L. & Bieliauskas, L.A. (2010). Contemporary review: Cognitive aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23, 75-93.
- Drevets, W.C., Simpson, J.R. & Raichle, M.E. (1995). Regional blood flow changes in response to phobic anxiety and habituation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 15, 856.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M. et al. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824-827.
- Drevets, W.C. (2000a). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 126, 413–431.

- Drevets, W.C. (2000b). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.
- Dunkin, J.J., Leuchter, A.F., Cook, I.A., Kasl-Godley, J.E., Abrams, M. & Rosenberg-Thompson, S. (2000). Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 60, 13-23.
- Dunn, B.D. (2002). *Exploring the Interaction of Mind and Body in Depression*. University of Cambridge, School of Biology.
- Dunn, B.D., Dalgleish, T., Lawrence, A.D., Cusack, R. & Ogilvie, A.D. (2004). Categorical and dimensional reports of experienced affect to emotion-inducing pictures in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 654-660.
- Egeland, J., Rund, B.R., Sundet, K., Landro, N.I., Asbjørnsen, A., Lund, A. et al. (2003). Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 276–284.
- Elderkin-Thompson, V., Kumar, A., Bilker, W.B., Dunkin, J.J., Mintz, J., Moberg, P.J. et al. (2003). Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 529-549.
- Elgamal, S., McKinnon, M.C., Ramakrishnan, K., Joffe, R.T. & MacQueen, G. (2007). Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study. *Psychological Medicine*, 37, 1229–1238.
- Elliott, R., Sahakian, B.J., Herrod, J.J., Robbins, T.W. & Paykel, E.S. (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26, 975–989.
- Elliott, R., Baker, S.C., Rogers, R.D., O'Leary, D.A., Paykel, E.S., Frith, C.D., Dolan, R.J. & Sahakian, B.J. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychological Medicine*, 27, 931-942.
- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 447-454.
- Elliott, R. (2002). The neuropsychological profile in primary depression. In J. Harrison & A. Owens (Hrsg.), *Cognitive Deficits in Brain Disorders* (S. 273-293). Taylor und Francis: London.
- Erickson, K., Drevets, W.C., Clark, L., Cannon, D.M., Bain, E.E., Zarate, C.A. et al. (2005). Mood-congruent bias in affective Go/No-Go performance of unmedicated patients with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2171-2173.
- Fan, J., McCandliss, B.D., Sommer, T., Raz, A. & Posner, M.I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 340–

- Faravelli, C., Ambonetti, A., Pallanti, S. & Pazzagli, A. (1986). Depressive relapses and incomplete recovery from index episode. *American Journal of Psychiatry*, 143, 888–891.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41, 1149–1160.
- Fergusson, J.M., Wesnes, K.A. & Schwartz, G.E. (2003). Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *International Clinical Psychopharmacology*, 18, 9–14.
- Fossati, P., Ergis, A.M. & Allilaire, J.F. (2002a). Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale*, 28, 97–107.
- Fossati, P., Coyette, F., Ergis, A.M. & Allilaire, J.F. (2002b). Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *Journal of affective disorders*, 68, 261–271.
- Franke, G. H. (1995). *SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version*. Göttingen: Beltz Test.
- Frasch, K., Bretschneider, S., Bullacher, C., Hess, R., Wittek, R. & Neumann, N.-U. (2000). Remittieren kognitive Defizite bei depressiven Störungen? Do Cognitive Deficits in Depression Remit?. *Psychiatrische Praxis*, 27, 291–295.
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetsche, T., Born, C., Groll, C., Jager, M. et al. (2002a). Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1112–1118.
- Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetsche, T., Bottlender, R., Born, C., Groll, C. et al. (2002b). Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biological Psychiatry*, 51, 708–714.
- Galynker, I.I., Cai, J., Ongseng, F., Finestone, H., Dutta, E. & Sersen, D. (1998). Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *Journal of Nuclear Medicine*, 39, 608–612.
- Gauggel, S., Wietasch, A., Bayer, C. & Rolko, C. (2000). The impact of positive and negative feedback on reaction time in brain-damaged patients. *Neuropsychology*, 14, 125–133.
- Gerhard, U. & Hobi, V. (1984). Cognitive-psychomotor functions with regard to driving of psychiatric patients treated with neuroleptics and antidepressants. *Neuropsychobiology*, 12, 39–47.
- Glaesner, M. (2006). *Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktionen bei bipolaren affektiven Störungen* [On-Line]. Available: [http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2007/1369/pdf/Druckreife\\_Dissertation.pdf](http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2007/1369/pdf/Druckreife_Dissertation.pdf)



- Goebel, S. (2007). *Klinische und experimentelle Neuropsychologie der strategischen Fähigkeiten*. [On-Line]. Available: <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/07/07H313/>
- Goldapple, K., Segal, Z. Garson, C. Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S. & Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Archives of General Psychiatry*, 61, 34-41.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and the organization of behavior by representational memory. In F. Plum & V. Mountcastle (Hrsg.), *Handbook of Physiology* (S. 373-417). Bethesda: American Physiological Society.
- Golinkoff, M. & Sweeney, J.A. (1989). Cognitive impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, 17, 105–112.
- Goodwin, G. (1997). Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *Journal of Psycho-Pharmacology*, 11, 115-122.
- Grafman, J. (2002). *The frontal lobes*. Amsterdam: Elsevier.
- Grant, M.M., Thase, M.E., Sweeney, J.A. (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, 50, 35–43.
- Gratton, G., Coles, M.G. & Donchin, E. (1992). Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *Journal of Experimental Psychology*, 121, 480–506.
- Grawe, K. (2004). *Neuropsychotherapie*. Göttingen: Hogrefe.
- Greenwald, B.S., Kramer-Ginsberg, E., Krishnan, R.R. et al. (1996). MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1212–1215.
- Grimm, S., Schmidt, C.F., Bernpohl, F., Heinzl, A., Dahlem, Y., Wyss, M. et al. (2006). Segregated neural representation of distinct emotion dimensions in the prefrontal cortex – an fMRI study. *Neuroimage*, 30 (1), 325-340.
- Grimm, S. (2007). *Kognitive Defizite und präfrontale Dysfunktion bei Patienten mit Major Depression - eine kombinierte neuropsychologische und fMRI- Studie*. [On-Line] Available: <http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=985603410>
- Grimm, S., Beck, J., Schuepbach, D., Hell, D., Boesiger, P., Bernpohl, F. et al. (2008): Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 369-376.
- Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Bernpohl, F., Walter, M. et al. (2009a). Altered Negative BOLD Responses in the Default-Mode Network during Emotion Processing in Depressed Subjects. *Neuropsychopharmacology*, 34 (4), 932-943.
- Grimm, S., Ernst, J., Bösigler, P., Schüpbach, D. Hell, D., Böker, H. et al. (2009b). Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical

- midline structures. *Human Brain Mapping*, 30 (8), 2617-2627.
- Grimm, S., Schulze, J., Richter, A., Hell, D., Northoff, G. & Böker, H. (2011). Dissociation of psychopathological and neuropsychological symptoms in major depression: Persistence of cognitive deficits and altered neuronal activity in the course of treatment. *World Journal of Biological Psychiatry*.
- Gualtieri, T.C., Johnson, L.G. & Benedict, K.B. (2006). Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 18, 217–225.
- Hamilton, M. (1959): The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hammar, A. (2003a). Automatic and effortful information processing in unipolar major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 44, 409-413.
- Hammar, A., Lund, A., & Hugdahl, K. (2003b). Longlasting cognitive impairment in unipolar depression: A six months follow-up study. *Psychiatry Research*, 118, 189–196.
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W.A. & Beekman, A.T.F. (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122, 184–191.
- Harrison, P.J. (2002). The neuropathology of primary mood disorder. *Brain*, 125, 1428–1449.
- Hartje W. & Poeck K. (2006). *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart: Thieme.
- Hartlage, S., Alloy, L.B., Vazquez, C. & Dykman, B. (1993). Automatic and effortful processing in depression. *Psychological Bulletin*, 113, 247-278.
- Harvey, P.O., Le Bastard, G., Pochon, J.B., Levy, R., Allilaire, J.F., Dubois, B. et al. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 567-576.
- Hasher, L. & Zacks, R.T. (1979). Automatic and effortful processing in memory. *Journal of Experimental Psychology*, 108, 356-388.
- Hasselbach, J., Knorr, U. & Kessing, L.V. (2011). Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder - A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 134, 20–31.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Hautzinger, M. & de Jong-Meyer, R. (1998). Depressionen. In H. Reinecker (Hrsg.), *Lehrbuch der klinischen Psychologie* (S. 207-248). Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Hell, D. (2013). *Über Depressionen* [On-Line]. Available: <http://www.daniel->

hell.com/spezgeb2.html

- Henriques, G. & Leitenberg, H. (2002). An experimental analysis of the role of cognitive errors in the development of depressed mood following negative social feedback. *Cognitive Therapy and Research*, 26, 245–260.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Lira-Mandujano, J., Herrera-Abarca, J., Herrera-Guzmán, D., Montoya-Pérez, K. et al. (2008). Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 160, 72–82.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Guàrdia-Olmos, J. et al. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 855–863.
- Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Abarca, J.E., Herrera-Guzmán, D., Montelongo-Pedraza, P., Blázquez, F.P. et al. (2010). Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: Effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 341-350.
- Herrmann, L.L., Goodwin, G.M. & Ebmeier, K.P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine*, 37 (12), 1693-1702.
- Hirsig, R. (2001). *Statistische Methoden in den Sozialwissenschaften: Eine Einführung im Hinblick auf computergestützte Datenanalysen mit SPSS für Windows*. Band I, 3.erweiterte Auflage. Zürich: Seismo-Verlag.
- Holmes, A.J. & Pizzagalli, D.A. (2007). Task Feedback Effects on Conflict Monitoring and Executive Control: Relationship to Subclinical Measures of Depression. *Emotion*, 7, 68–76.
- Holthoff, V.A., Beuthien-Baumann, B., Zundorf, G., Triemer, A., Ludecke, S., Winiecki, P. et al. (2004). Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 184–194.
- Hviid, L.B., Ravnkilde, B., Ahdidan, J. & Rosenberg, R. (2008). Hippocampus related cognitive impairment in remitted depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 107, 79-80.
- Isley, J.E., Moffoot, A.P.R., O'Carroll, R.E., 1995. An analysis of memory dysfunction in major depression. *Journal of affective disorders*, 35, 1-9.
- Ingram, R.E., Steidtmann, D.K. & Bistricky, S.L. (2008). Information Processing: Attention and Memory. In K.S. Dobson & D.J. Dozois (Hrsg.), *Risk Factors in Depression* (S. 145-170). Academic Press: Amsterdam.

- Ishizaki, J., Yamamoto, H., Takahashi, T., Takeda, M., Yano, M. & Mimura, M. (2008). Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 805–811.
- Ito, H., Kawashima, R., Awata, S., Ono, S., Sato, K., Goto, R. et al. (1996). Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *Journal of Nuclear Medicine*, 37, 410–414.
- Iverson, G.L., McIntosh, D., Kjernisted, K., Ferguson, K.E. & Young, A.H. (2010). Efficient identification of cognitive impairment in depression with computerized testing. *Journal of Affective Disorders*, 122, 5-6.
- Jaracz, J., Borkowska, A., Chlopocka-Wozniak, M. & Rybakowski, J. (2002). Cognitive functions in remitted unipolar female depressive patients during maintenance treatment with antidepressants. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 4, 15–23.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Maser, J.D., Zeller, P.J., Endicott, J., Coryell, W. et al. (1998). Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *Journal of Affective Disorders*, 50, 97–108.
- Juretzka, K. (2004). Ergebnisse einer prospektiven Studie zur Verlaufsbeobachtung des kognitiven Status von AD-Patienten mit und ohne Depression. Unveröffentlichte Dissertation, Universität Hamburg, Psychologisches Institut.
- Kalayam, B. & Alexopoulos, G.S. (1999). Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Archives of General Psychiatry*, 56, 8, 713-718.
- Kampf-Sherf, O., Zlotogorski, Z., Gilboa, A., Speedie, L., Lereya, J., Rosca, P. & Shavit, Y. (2004). Neuropsychological functioning in major depression and responsiveness to selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, 82, 453–459.
- Kandel, E.R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 155, 457–469.
- Kaneda, Y. (2009). Verbal working memory impairment in patients with current episode of unipolar major depressive disorder and in remission. *Clinical Neuropharmacology*, 32, 346–347.
- Karnath, H.O. & Sturm, W. (2002). Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In W. Hartje & K. Poeck, *Klinische Neuropsychologie* (S. 393-411). Stuttgart: Thieme
- Kaymaz, N., van Os, J., Loonen, A.J.M. & Nolen, W.A. (2008). Evidence that patients with single versus recurrent depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebocontrolled randomized trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1423–1436.

- Keefe, R.S.E. (1995). The contribution of neuropsychology to psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 152, 6–15.
- Keefe, R.S.E., Mohs, R.C., Bilder, R.M., Harvey, P.D., Green, M.F. & Meltzer, H.Y. (2003). Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: Development, methodology and rationale. *Schizophrenia Bulletin*, 29, 45–55.
- Keilp, J.G., Sackeim, H.A., Brodsky, B.S., Oquendo, M.A., Malone, K.M. & Mann, J.J. (2001). Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *American Journal of Psychiatry*, 158, 735–741.
- Kennedy, N. & Paykel, E.S. (2004). Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *Journal of Affective Disorders*, 80 (2-3), 135-144.
- Kertzman, S., Reznik, I., Hornik-Lurie, T., Weizman, A., Kotler, M. & Amital, D. (2010). Stroop performance in major depression: Selective attention impairment or psychomotor slowness? *Journal of Affective Disorders*, 122, 167–173.
- Kessing, L.V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine*, 28, 1927–1938.
- Kimbrell, T.A., Ketter, T.A., George, M.S., Little, J.T., Benson, B.E., Willis, M.W. et al. (2002). Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 51, 237-252.
- Knouse, L.E., Barkley, R.A. & Murphy, K.R. (2013). Does executive functioning (EF) predict depression in clinic-referred adults?: EF tests vs. rating scales. *Journal of Affective Disorders*, 145, 270–275.
- Kompetenznetz Depression (2006). [On-Line]. Available: <http://www.kompetenznetz-depression.de>
- Konarski, J.Z., Kennedy, S.H., Segal, Z.V., Lau, M.A., Bieling, P.J., McIntyre, R.S. et al. (2009). Predictors of nonresponse to cognitive behavioural therapy or venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 34, 175–180.
- Kramer-Ginsberg, E., Greenwald, B.S., Krishnan, K.R.R., Christiansen, B., Hu, J., Ashtari, M. et al. (1999). Neuropsychological Functioning and MRI Signal Hyperintensities in Geriatric Depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 438-444.
- Krampen, G. (1994). *Skalen zur Erfassung von Hoffnungslosigkeit (H-Skalen)*. Deutsche Bearbeitung und Weiterentwicklung der H-Skala von Aaron T. Beck. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Kronmüller, K.T., Pantel, J., Götz, B., Köhler, S., Victor, D., Mundt, C. et al. (2008). Life events and hippocampal volume in first-episode major depression. *Journal of Affective*

*Disorders*, 110, 241–247.

- Kumar, A., Bilker, W., Jin, Z., & Udupa, J. (2000). Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology*, 22, 264-274.
- Kumar, A., Jin, Z., Bilker, W., Udupa, J. & Gottlieb, G. (1998). Late onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using fMRI. *Proceedings of National Academic Society of the USA*, 95, 7654–7658.
- Kuny, S., & Stassen, H. (1995). Cognitive performance in patients recovering from depression. *Psychopathology*, 28, 190–207.
- Kyte, Z.A., Goodyer, I.M. & Sahakian, B.J. (2005). Selected executive skills in adolescents with recent first episode major depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 46, 995–1005.
- Lahr, D. (2004). Kognitive Leistungen im Verlauf depressiver Erkrankungen. Unveröffentlichte Dissertation, Universität Bielefeld.
- Lai, T.J., Payne, M.E., Byrum, C.E., Steffens, D.C. & Krishnan, K.R. (2000). Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry*, 48, 971-975.
- Laming, D. (1979). Autocorrelation of choice-reaction times. *Acta Psychologica*, 43, 381–412.
- Lampe, I., Sitskoorn, M. & Heeren, T. (2004). Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Research*, 125, 73–79.
- Landro, N.I., Stiles, T.C., Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology*, 14, 233–240.
- Lane, R.M. & O'Hanlon, J.F. (1999). Cognitive and psychomotor effects of antidepressants with emphasis on selective serotonin reuptake inhibitors and the depressed elderly patient. *German Journal of Psychiatry*, 2, 1-42.
- Lawrence, N.S., Williams, A.M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M.J., Andrew, C. et al. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological Psychiatry*, 55, 578-587.
- Lee, R.S.C., Hermens, D.F., Porter, M.A. & Redoblado-Hodge, M.A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140, 113–124.
- Lemogne, C., Delaveau, P., Freton, M., Guionnet, S. & Fossati, P. (2012). Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 136, 1-11.
- Leppanen, J.M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review

- of behavioral and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 34-39.
- Levkowitz, Y., Catfori, R., Avital, A. & Ritcher-Levin, G. (2002). The SSRI drug fluoxetine but not the noradrenergic tricyclic drug desipramine, improves memory performance during acute major depression. *Brain Research Bulletin*, 58, 345–350.
- Lezak, M.D., Howieson, D. Li, C.T., Lin, C.P., Chou, K.H., Chen, I.Y. et al. (2010). Structural and cognitive deficits in remitting and non-remitting recurrent depression: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage*, 50, 347–356.
- Liotti, M., Mayberg, H.S., McGinnis, S., Brannan, S.L. & Jerabek, P. (2002). Unmasking Disease-Specific Cerebral Blood Flow Abnormalities: Mood Challenge in Patients With Remitted Unipolar Depression. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1830-1840.
- Ma, N., Li, L., Shu, N., Liu, J., Gong, G., He, Z. et al. (2007). White matter abnormalities in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 164, 823–826.
- Maalouf, F.T., Klein, C., Clark, L., Sahakian, B.J., LaBarbara, E.J., Versace, A. et al. (2010). Impaired sustained attention and executive dysfunction: Bipolar depression-specific markers of affective disorders. *Neuropsychologia*, 48 (6), 1862-1868.
- MacQueen, G.M., Galway, T.M., Hay, J., Young, L.T. & Joffe, R.T. (2002). Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. *Psychological Medicine*, 32, 251–258.
- Maeda, F., Keenan, J.P. & Pascual- Leone, A. (2000). Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *British Journal of Psychiatry*, 177, 169-173.
- Maeshima, H., Baba, H., Nakano, Y., Satomura, E., Namekawa, Y., Takebayashi, N. et al. (2012). Residual memory dysfunction in recurrent major depressive disorder - A longitudinal study from Juntendo University Mood Disorder Project. *Journal of Affective Disorders*, 143, 84–88.
- Majer, M. (2003). *Neuropsychologische Störungen bei Depressionen und deren Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung*. Verlag Dr. Kovac: Hamburg.
- Malone, J.R.L. & Hemsley, D.R. (1977). Lowered responsiveness and auditory signal detectability during depression. *Psychological Medicine*, 7, 717–722.
- Mannie, Z.N., Barnes, J., Bristow, G.C., Harmer, C.J. & Cowen, P.J. (2009). Memory impairment in young women at increased risk of depression: influence of cortisol and 5-HTT genotype. *Psychological Medicine*, 39, 757–762.
- Marcos, T., Portella, M., Navarro, V., Gasto, C., Rami, L., Lazaro, L. et al. (2005). Neuropsychological prediction of recovery in late-onset major depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 790–795.

- Marcos, T., Salamero, M., Gutierrez, F., Catalan, R., Gasto, C. & Lazaro, L. (1994). Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *Journal of Affective Disorders*, 32, 133–137.
- Markowitsch, H.J. (2003). The functional anatomy of learning and memory. In E. Tulving & F. Craik (Hrsg.), *The Oxford handbook of memory* (S. 465-484). New York: Oxford University Press.
- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J. Et al. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 262–270.
- Matthes-von Cramon, G., & Cramon, D. Y. (2000). Störungen exekutiver Funktionen. In W. Sturm, M. Herrmann & C. W. Wallesch (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (S. 392-410). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Mattis, S., Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S. & Young, R.C. (1993). Neuropsychology of late-onset depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 80.
- Mayberg, H.S. (2002). Mapping mood: an evolving emphasis on frontal–limbic interactions. In D.T. Stuss & R.T. Knight (Hrsg.), *Principles of Frontal Lobe Function* (S. 376-391). Oxford University Press: Oxford.
- Mayberg, H.S., Lewis, P.J., Regenold, W. & Wagner, H.M. (1994). Paralimbic hypoperfusion in unipolar major depression. *Journal of Nuclear Medicine*, 35, 929–934.
- Mayberg, H.S. (1997a). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 9(3), 471–481.
- Mayberg, H.S., Brannan, S.K., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Brickman, J.S., Tekell, J.L. et al. (1997b). Cingulate function in depression: A potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, 8, 1057–1061.
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A. et al. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156, 675-82.
- Mayberg, H.S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65, 193-207.
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C. et al. (2005). Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*, 45(5), 651–660.
- McClintock, S.M., Husain, M.M., Greer, T.L. & Cullum, C.M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology*, 24 (1), 9-34.



- McDermott, L.M. & Ebmeier, K.P. (2009). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*, 119 (1-3), 1-8.
- McDonald, W.M., Tupler, L.A., Marsteller, F.A., Figiel, G.S., DiSouza, S., Nemeroff, C.B. et al. (1999). Hyperintense lesions on magnetic resonance images in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 965-971.
- Medalia, A. Gold, J. & Merriam, A. (1988). The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 3, 249-271.
- Meltzer, H.Y. & McGurk, S.R. (1999). The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 233-255.
- Merens, W., Booij, L. & Van Der Does, W.A.J. (2008). Residual cognitive impairments in remitted depressed patients. *Depression & Anxiety*, 25, 27–36.
- Mesulam, M.-M. (2002). The human frontal lobes: transcending the default mode through contingent processing. In D.T. Stuss & R.T. Knight (Hrsg.), *Principles of Frontal Lobe Function* (S. 8-30). Oxford University Press: Oxford.
- Merriam, E.P., Thase, M.E., Haas, G.L., Keshavan, M.S., Sweeney, J.A. (1999). Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *American Journal of Psychiatry*, 156, 780–782.
- Mieg, H.P. (2006). *Vigilanzentwicklung unter nCPAP-Therapie beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom unter besonderer Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik*. [On-Line]. Available: <http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/>
- Mirzalan, E. & Gastpar, M. (2000). Neue Antidepressiva. *Aktuelle Neurologie* 132-137.
- Mishara, A.L. & Goldberg, T.E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: Opening a closed book. *Biological Psychiatry*, 55, 1013-1022.
- Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive*. New York: Cambridge University Press.
- Moffoot, A.P., O'Carroll, R.E., Bennie, J., Carroll, S., Dick, H., Ebmeier, K.P. et al. (1994). Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *Journal of Affective Disorders*, 32, 257–269.
- Mortimer, A.M. (1997). Cognitive function in schizophrenia – Do neuroleptics make a difference? *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56 (4), 789-795.
- Mueller, T.I., Leon, A.C., Keller, M.B., Solomon, D.A., Endicott, J., Coryell, W. et al. (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1000–1006.

- Murphy, C. & Alexopoulos, G. (2006). Attention network dysfunction and treatment response of geriatric depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 96–100.
- Murphy, F.C., Michael, A., Robbins, T.W. & Sahakian, B.J. (2003). Neuropsychological impairment in patients with major depressive disorder: the effects of feedback on task performance. *Psychological Medicine*, 33, 455–467.
- Naismith, S.L., Hickie, I.B., Turner, K., Little, C.L., Winter, V., Ward, P.B. et al. (2003). Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 866–877.
- Naismith, S.L., Redoblado-Hodge, M.A., Hermens, D.F., Carter, P.E., Scott, E.M. & Hickie, I.B. (2010a). Cognitive training improves cognitive and psychosocial functioning in a mixed psychiatric outpatient sample. *Journal of Cognitive Rehabilitation*, 28, 4–10.
- Naismith, S.L., Redoblado-Hodge, M.A., Lewis, S.J.G., Scott, E. & Hickie, I. (2010b). Cognitive training in affective disorders improves memory: a preliminary study using the NEAR approach. *Journal of Affective Disorders*, 121, 258–262.
- Nakano, Y., Baba, H., Maeshima, H., Kitajima, A., Sakai, Y., Baba, K. et al. (2008). Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *Journal of Affective Disorders*, 111(1), 46–51.
- Navarro, V., Gasto, C., Lomena, F., Mateos, J.J., Marcos, T. & Portella, M.J. (2002). Normalization of Frontal Cerebral Perfusion in Remitted Elderly Major Depression: A 12-Month Follow-Up SPECT Study. *NeuroImage*, 16, 781–787.
- Nebes, R., Butters, M., Mulsant, B., Pollock, B., Zmuda, M., Houck, P., et al. (2000). Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychological Medicine*, 30, 679–691.
- Nebes, R.D., Pollock, B.G. & Houck, P.R. (2003). Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. *Psychiatry Research*, 37, 99–108.
- Nelson, E.B., Sax, K.W. & Strakowski, S.M. (1998). Attentional performance in patients with psychotic and nonpsychotic major depression and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 137–139.
- Neu, P., Kiesslinger, U., Schlattmann, P. & Reischies, F. (2001). Time-related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Research*, 103, 237–247.
- Neu, P., Bajbouj, M., Schilling, A., Godemann, F., Berman, R. & Schlattmann, P. (2005). Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: Correlation with brain MRI signal hyperintensities. *Psychiatry Research*, 39, 129–135.

- Nifosi, F., Toffanin, T., Follador, H., Zonta, F., Padovan, G., Pigato, G. et al. (2010). Reduced right posterior hippocampal volume in women with recurrent familial pure depressive disorder. *Psychiatry Research*, 184, 23–28.
- Norman, D.A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz & D. Shapiro (Hrsg.), *Consciousness and self-regulation* (S.1-18). New York: Plenum Press.
- O'Brien, J. (1997). The "glucocorticoid cascade" hypothesis in man: Prolonged stress may cause permanent brain damage. *British Journal of Psychiatry*, 170, 199–201.
- O'Brien, J., Thomas, A., Ballard, C., Brown, A., Ferrier, N., Jaros, E. et al. (2001). Cognitive impairment in depression is not associated with neuropathologic evidence of increased vascular or Alzheimer-type pathology. *Biological Psychiatry*, 49, 130-136.
- O'Brien-Simpson, L., Di Parsia, P., Simmons, J.G. & Allen, N.B. (2009). Recurrence of major depressive disorder is predicted by inhibited startle magnitude while recovered. *Journal of Affective Disorders*, 112(1-3), 243-249.
- Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J. & Leplow, B. (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders*, 89, 125-135.
- Paradiso, S., Lamberty, G.J., Garvey, M.J., Robinson, R.G. (1997). Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 185, 748–754.
- Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D. & Boyce, P. (1996). Issues in classification: II. Classifying melancholia. In G. Parker & D. Hadzi-Pavlovic (Hrsg.), *Melancholia: A Disorder of Movement and Mood* (S. 20-37). Cambridge University Press: Melbourne.
- Paykel, E.S., Raman, R., Cooper, Z., Hayhurst, H., Kerr, J. & Barocka, A. (1995). Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25, 1171–1180.
- Pennington, B. & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology & Psychiatry*, 37, 51–87.
- Peretti, S., Judge, R. & Hindmarch, I. (2000). Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 403, 17-25.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L. & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 54, 515-528.
- Pizzagalli, D., Pasqual-Marqui, R.D., Nitschike, J.B., Oakes, T.R., Larsen, C.L., Abercrombie, H.C. et al. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomographic analysis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 405–415.

- Pizzagalli, D.A., Peccoralo, L.A., Davidson, R.J. & Cohen, J.D. (2006). Resting anterior cingulate activity and abnormal responses to errors in subjects with elevated depressive symptoms: A 128-channel EEG study. *Human Brain Mapping*, 27, 185–201.
- Potter, G., Kittinger, J., Wagner, H., Steffens, D. & Krishnan, K. (2004). Prefrontal neuropsychological predictors of treatment remission in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*, 29, 2266–2271.
- Portella, M.J., Marcos, T., Rami, L., Navarro, V., Gasto, C. & Salamero, M. (2003). Residual cognitive impairment in late-life depression after a 12-month period follow-up. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 571–576.
- Porter, R.J., Gallagher, P., Thompson, J.M., Young, A.H., (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 182, 214–220.
- Porter, R.J., Bourke, C. & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41(2), 115–128.
- Posner, M.I. & Raichle, M. (1994). *Images of Mind*. Scientific American Library, New York.
- Prestele, S., Aldenhoff, J. & Reiff, J. (2003). Die HPA-Achse als mögliches Bindeglied zwischen Depression, Diabetes mellitus und kognitiven Störungen. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 71 (1), 24–36.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M. & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 27, 1277–1285.
- Rabbitt, P.M. (1966). Errors and error correction in choice-response tasks. *Journal of Experimental Psychology*, 71, 264–272.
- Rajkowska, G. (2003). Depression: what we can learn from postmortem studies. *Neuroscientist*, 9, 273–284.
- Ravnikilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N.A., Gjedde, A. et al. (2003). The Danish PET/depression project: cognitive function and regional cerebral blood flow. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 32–40.
- Reischies, F.M. (1993). Heterogeneity of the time course of cognitive performance of depressed patients: Psychopharmacotherapy for the elderly. *Springer Publishing Co. New York*, 318–327.
- Reischies, F.M. & Neu, P. (2000). Comorbidity of mild cognitive disorder and depression: A neuropsychological analysis. *European Archive of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, 250, 186–193.
- Reppermund, S. (2007a). *Neuropsychologische Charakterisierung von depressiven Patienten im Verlauf unter besonderer Berücksichtigung exekutiver Funktionsstörungen*.

Tanusstein: Driesen.

- Reppermund, S., Zihl, J., Lucae, S., Horstmann, S., Kloiber, S., Holsboer, F. et al. (2007b). Persistent cognitive impairment in depression: the role of psychopathology and altered hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) system regulation. *Biological Psychiatry*, 62, 400–406.
- Richards, P.M. & Ruff, R.M. (1989). Motivational effects on neuropsychological functioning: comparison of depressed versus nondepressed individuals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57 (3), 396-402.
- Robertson, I.H. (2002). Cognitive neuroscience and brain rehabilitation: a promise kept. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 73, 357.
- Rogers, M.A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R. & Iwanami, A. (2004a). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, 50, 1–11.
- Rogers, M.A., Bradshaw, J.L., Pantelis, C. & Phillips, J.G. (1998). Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Research Bulletin*, 47, 297-310.
- Rogers, R.D., Ramnani, N., Mackay, C., Wilson, J.L., Jezzard, P., Carter, C.S. et al. (2004b). Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biological Psychiatry*, 55, 594-602.
- Rohling, M.L. & Scogin, F. (1993). Automatic and effortful memory processes in depressed persons. *Journal of Gerontology*, 48, 87-95.
- Sacher, J., Neumann, J., Fünfstück, T., Soliman, A., Villringer, A. & Schroeter, M.L. (2012). Review: Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140 (2), 142-148.
- Sackeim, H.A., Greenberg, M.S., Weiman, A.L., Gur, R.C., Hungerbuhler, J.P. & Geschwind, N. (1982). Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Archives of Neurology*, 39, 218.
- Sapolsky, R.M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273, 749–750.
- Sauro, M., Jorgensen, R. & Pedlow, C. (2003). Stress, glucocorticoids, and memory: A meta-analytic review. *Stress*, 6, 235–245.
- Schmand, B. (1994). Cognitive disorders and negative symptoms as correlates of motivational deficits in psychotic patients. *Psychological Medicine*, 24, 869–884.
- Schneider, W. & Shiffrin, R.M. (1977). Controlled and automatic human information processing: 1. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84, 1-66.
- Schnider, A. (2004). *Verhaltensneurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Segal, Z.V., Gemar, M., Truchon, C., Guirguis, M. & Horowitz, L.M. (1995). A priming methodology for studying self-

- representation in major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 205-213.
- Seligman, M.E.P. (1974). Depression and learned helplessness. In R.J. Friedman & M.M. Katz (Hrsg.), *The Psychology of depression: Contemporary theory and research* (S. 83-125). Washington D.C.: Winston-Wiley.
- Shah, P. J., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F. & Goodwin, G. (1998). Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. *British Journal of Psychiatry*, 172, 527–532.
- Shah, P.J., O'Carroll, R.E., Rogers, A., Moffoot, A.P. & Ebmeier, K.P. (1999). Abnormal response to negative feedback in depression. *Psychological Medicine*, 29, 63-72.
- Sheline, Y.I., Wang, P.W., Gado, M.H. et al. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 3908–3913.
- Sheline, Y.I., Gado, M.H. & Price, J.L. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 22, 2023-2028.
- Sheline, Y.I., Sanghavi, M., Mintun, M.A., & Gado, M.H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*, 19, 5034–5043.
- Sheline, Y. (2000). 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity. *Biological Psychiatry*, 48, 791–800.
- Siegle, G.J., Ghinassi, F. & Thase, M.E. (2007). Neurobehavioral therapies in the 21<sup>st</sup> century: summary of an emerging field and an extended example of cognitive control training for depression. *Cognitive Therapy and Research*, 31, 235–262.
- Simons, A.D., Murphy, G.E., Levine, J.L. & Wetzel, R.D. (1986). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Sustained improvement over one year. *Archives of General Psychiatry*, 43, 43– 48.
- Smith, E.E. & Jonides, J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science*, 283, 1657-1661.
- Soares, J., & Mann, J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 31, 393–432.
- Sobin, C. & Sackeim, H.A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *American Journal of Psychiatry*, 154, 4-17.
- Solomon, D.A., Keller, M.B., Leon, A.C., Mueller, T.I., Shea, M.T., Warshaw, M. et al. (1997). Recovery from major depression: a 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1001–1006.
- Sonnenmosen, M. (2003). *Neuropsychologie: Mehr Forschung notwendig*. [On-Line] Available: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=35548>

- Stein, R.A. & Strickland, T.L. (1998). A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 259–284.
- Sternberg, D.E. & Jarvic, M.E. (1976). Memory functions in depression. *Archives of General Psychiatry*, 33, 219–224.
- Stordal, K.I., Lundervold, A.J., Mykletun, A., Asbjørnsen, A., Biringer, E., Egeland, J. et al. (2005). Frequency and characteristics of recurrent major depressed patients with unimpaired executive functions. *World Journal of Biological Psychiatry*, 6, 36–44.
- Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Adler, C., Cecil, K.M. & Sax, K.W. (2000). Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2, 148–164.
- Strakowski, S.M., Adler, C.M. & DelBello, M.P. (2002). Volumetric fMRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disorders*, 4, 80–88.
- Strauss, E. H. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Sturm, W. (2009). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & T.F. Münte (Hrsg.), *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*, 2. Auflage (S. 372–392). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Stuss, D.T., Floden, D., Alexander, M.P., Levine, B. & Katz, D. (2001). Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*, 39, 771–786.
- Surguladze, S.A., Young, A.W., Senior, C., Brebion, G., Travis, M.J. & Philips, M.L. (2005). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*, 18, 212–218.
- Sweeney, J.A., Strojwas, M.H., Mann, J.J., Thase, M.E., (1998). Prefrontal and cerebellar abnormalities in major depression: evidence from oculomotor studies. *Biological Psychiatry*, 43, 584–594.
- Sweeney, J.A., Kmiec, J.A. & Kupfer, D.J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry*, 48, 674–684.
- Szesny, N. (2012). *Evaluation eines Aufmerksamkeitstrainings zur Verbesserung kognitiver Funktionen bei depressiven Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Funktion der Stresshormonachse*. Utz Verlag: München.
- Tarback, A.F. & Paykel, E.S. (1995). Effects of major depression on the cognitive function of younger and older subjects. *Psychological Medicine*, 25, 285–295.
- Taylor, W.D., Wagner, H.D. & Steffens, D.C. (2002). Greater depression severity associated with less improvement in depression-associated cognitive deficits in older subjects. *Amer-*

- ican Journal of Geriatric Psychiatry*, 10 (5), 632-635.
- Taylor, W.D., Steffens, D.C., MacFall, J.R., McQuoid, D.R., Payne, M.E., Provenzale, J.M. et al. (2003). White Matter Hyperintensity Progression and Late-Life Depression Outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1090-1096.
- Taylor Tavares, J.V., Clark, L., Cannon, D.M., Erickson, K., Drevets, W.C. & Sahakian, B.J. (2007). Distinct Profiles of Neurocognitive Function in Unmedicated Unipolar Depression and Bipolar II Depression. *Biological Psychiatry*, 62 (8), 917-924.
- Teasdale, J.D., Howard, R.J., Cox, S.G., Ha, Y., Brammer, M.J., Williams, S.C.R. et al. (1999). Functional MRI Study of the Cognitive Generation of Affect. *American Journal of Psychiatry*, 156, 209-215.
- Tham, A., Engelbrektson, K., Mathe, A.A., Johnson, L., Olsson, E. & Aberg-Wistedt, A. (1997). Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 26-29.
- Thomas, A. & O'Brien, J.T.O. (2008). Depression and cognition in older adults. *Current Opinion in Psychiatry*, 21, 8–13.
- Thompson, C., Peveler, R.C., Stephenson, D. & McKendrick, J. (2000). Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: A randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *American Journal of Psychiatry*, 157, 338-343.
- Tranel, D. (2002). Emotion, decision making and the ventromedial prefrontal cortex. In D.T. Stuss & R.T. Knight (Hrsg.), *Principles of Frontal Lobe Function* (S. 338-353). Oxford University Press: Oxford.
- Trichard, C., Martinot, J.L., Alagille, M., Masure, M.C., Hardy, P., Ginestet, D. et al. (1995). Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine*, 25, 79–85.
- Tsourtos, G., Thompson, J.C. & Stough, C. (2002). Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychological Medicine*, 32, 259-265.
- Tucha, O.W., Smely, C.W. & Lange, K.W. (1999). Verbal and figural fluency in patients with mass lesions of the left or right frontal lobes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 229–236.
- Tucker, D.M., Luu, P., Frishkoff, G., Quiring, J. & Poulsen, C. (2003). Frontolimbic response to negative feedback in clinical depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 112, 667–678.
- Ueckermann, J., Daum, I., Peters, S., Wiebel, B., Przuntek, H., & Muller, T. (2003). Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107, 341-348.
- Van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C. & Mintz, J. (1999). Declarative and procedural



- memory in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 46, 525-531.
- Veiel, H.O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 587-603.
- Verdoux, H. & Liraud, F. (2000). Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *European Psychiatry*, 15, 236-243.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Pedersen, A.R., Egander, A., Landbo, B., Rasmussen, N.A. et al. (2001). The Danish PET/depression Project. *Psychological Medicine* 7, 1147-1158.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Pedersen, T.H., Hartvig, H., Egander, A., Clemmensen, K. et al. (2002). The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106, 35-44.
- Videbech, P. & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a metaanalysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1957-1966.
- Wager, T.D., Phan, K.L., Liberzon, I. & Taylor, S.F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage*, 19, 513-531.
- Wagner, G., Sinsel, E., Sobanski, T., Kohler, S., Marinou, V., Mentzel, H.J. et al. (2006). Cortical Inefficiency in Patients with Unipolar Depression: An Event-Related fMRI Study with the Stroop Task. *Biological Psychiatry*, 59, 958-965.
- Walter, H., Wolf, R.C., Spitzer, M. & Vasic, N. (2007). Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: an event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, 101, 175-185.
- Watkins, E. & Brown, R. G. (2002). Rumination and executive function in depression: an experimental study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72, 400-402.
- Watkins, P.C., Vache, K., Verney, S.P., Muller, S. & Mathews, A. (1996). Unconscious mood-congruent memory bias in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 34-41.
- Weiland-Fiedler, P., Erickson, K., Waldeck, T., Luckenbaugh, D.A., Pike, D., Bonne, O. et al. (2004). Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *Journal of Affective Disorders*, 82, 253-258.
- Weinberg, W.A. & Harper, C.R. (1993). Vigilance and its disorders. *Behavioral Neurology*, 11 (1), 59-78.
- Weingartner, H. (1986). Automatic and effort demanding cognitive processes in depression. In L.W. Poon (Hrsg.), *Clinical Memory Assessment of Older Adults* (S. 218-225). American Psychological Association: Washington, DC.
- Weiskopf, N., Veit, R., Erb, M., Matia, K., Grot, W., Göbbel, R. et al. (2003). Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *Neuroimage*, 19, 577-586.

- Weniger, G., Lange, C. & Irle, E. (2006). Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 94, 219–229.
- Wenzlaff, R.M. & Grozier, S.A. (1988). Depression and the magnification of failure. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 90–93.
- Westheide, J., Wagner, M., Quednow, B., Hoppe, C., Cooper-Mahkorn, D., Strater, B. et al. (2007). Neuropsychological performance in partly remitted unipolar depressive patients: focus on executive functioning. *European Archive of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, 257, 389–395.
- Whitehead, A. (1973). Verbal learning and memory in elderly depressive. *British Journal of Psychiatry*, 123, 203–208.
- Williams, R., Hagerty, B., Cimpric, B., Therrien, B., Bay, E. & Hiroake, O. (2000). Changes in directed attention and short-term memory in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 227–238.
- Withall, A., Harris, L.M. & Cumming, S.R. (2010). A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 123, 150–157.
- World Health Organization (2009). *Global health risks* [On-Line]. Available: <http://www.who.int/evidence/bod>
- Wu, J., Buchsbaum, M.S., Gillin, J.C., Tang, C., Cadwell, S., Wiegand, M. et al. (1999). Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1149–1158.
- Yang, Y. & Raine, A. (2009). Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: A meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174 (2), 81–88.
- Zakzanis, K.K., Leach, L. & Kaplan, E. (1998). On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 11, 111–119.
- Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., Zhong, M., Liao, J. & Yao, S. (2011). Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naïve young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study. *Brain Research*, 1369, 223–229.
- Zou, K., Deng, W., Li, T., Zhang, B., Jiang, L., Huang, C. et al. (2010). Changes in brain morphometry in first-episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, 67, 186–188.

## 7 ANHANG

### 7.1 Leitfaden für Patienteninterviews

Name: \_\_\_\_\_

Code: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Diagnosen: \_\_\_\_\_

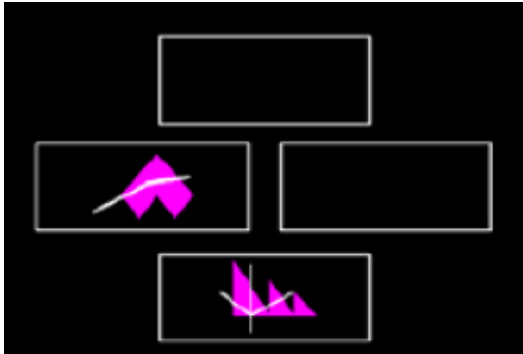
---

|   |                                       |   |
|---|---------------------------------------|---|
| <b>- Rückfall seit Austritt?</b>                          | Nein <input type="checkbox"/>         | Ja <input type="checkbox"/>                                     |
| - Anzahl Episoden   | _____                                 |   |
| - Dauer der Episoden?                                     | _____                                 |   |
| - Schweregrad   | Leicht <input type="checkbox"/>       | Mittel <input type="checkbox"/> Schwer <input type="checkbox"/> |
| <b>- Hospitalisierungen seit Austritt?</b>                | Keine <input type="checkbox"/>        | 1 <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/>          |
| - Dauer der Hospitalisation?                              | _____                                 |   |
| - Grund für Krise?  | _____                                 |   |
| <b>- Medikation</b>                                       |                                       |   |
| - Momentan  | _____<br>_____                        |   |
| - Neue Medikamente?                                       | _____                                 |   |
| - Seit wann?  | _____                                 |   |
| <b>- Subjektive Einschätzung der sozialen Integration</b> | _____                                 |   |
| - Lebt mit Familie <input type="checkbox"/>               | Lebt alleine <input type="checkbox"/> |   |
| - Anzahl von soz. Kontakten / Woche                       | 0-1 <input type="checkbox"/>          | 2+ <input type="checkbox"/>                                     |

## 7.2 Instruktionen für die neuropsychologische Testung mit CANTAB

### Intra-extra dimensional set shift (IED):

*Exekutivfunktionen: Strategiebildung und –nutzung, Wechsel d. Aufmerksamkeitsfokus*



„Sie sehen zwei Formen pro Feld. Eine der Formen ist richtig, die andere ist falsch.“

**Aufgabe:** Finden Sie die korrekte Form und klicken Sie das entsprechende Feld an. Ob richtig oder nicht, wird nach einer Regel bestimmt. Bei neuen Formen muss man anfangs raten. Danach kann man über die Rückmeldungen ('correct' / 'wrong') folgern. Die Auswahlregel kann sich im Testverlauf ändern.“

### Pattern Recognition Memory (PRM):

*Visuelle Lern- und Merkfähigkeit nach der Wiedererkennungsmethode*



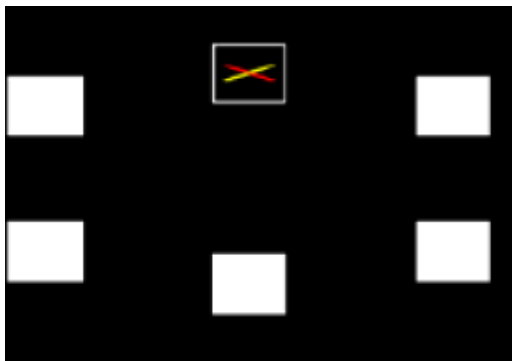
**Aufgabe:** Wiedererkennen der Muster.

„1. Schauen Sie sich die 12 Muster an und versuchen Sie sie sich zu merken.“

2. In der Testphase wird Ihnen jeweils ein bereits gesehenes Muster mit einem niemals zuvor gesehenen präsentiert. Klicken Sie auf das Ihnen bekannte Muster. Es gibt zwei Durchgänge à 12 Muster.“

### Paired Associates Learning (PAL):

*Visuell- räumliche Gedächtnisfunktionen*



“Hinter den weißen Karten auf dem Bildschirm verstecken sich farbige Muster. Während sie nun einzeln aufgedeckt werden, ist es Ihre Aufgabe, sich die Muster und deren Ort auf dem Bildschirm zu merken. Nach jeder Präsentation tippen Sie mit dem Finger auf den Ort für das jeweilige Muster. Die Aufgabe wird mit jedem Durchgang schwieriger.“

## Rapid Visual Information Processing (RVP):

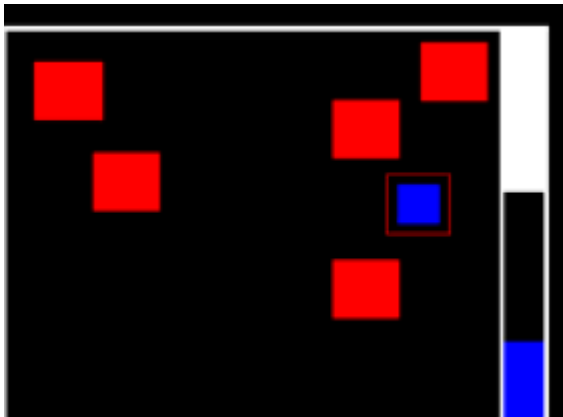
*Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit*



„In der Mitte des Bildschirms sehen Sie eine schnell ablaufende Reihe von Zahlen zwischen 1 und 9. Ihre Aufgabe besteht darin, möglichst schnell diese Taste zu drücken, sobald Sie die rechts aufgeführte Zahlenkombination im Zahlenstrom erkennen. Es folgt zunächst eine 2-minütige Trainingsphase mit Hilfestellungen (Bestätigungston, Farben). Danach folgt die eigentliche Testphase, welche 4 Minuten dauert und keine Hilfestellungen bietet (kein Bestätigungston, keine Farben).“

## Spatial Working Memory (SWM):

*Visuell räumliches Arbeitsgedächtnis, Strategiebildung und –nutzung*



„Ihre Aufgabe besteht darin, auf dem Bildschirm unter den farbigen Boxen blaue Quadrate zu finden. Diese müssen in die Säule am rechten Bildrand gefüllt werden. Sie können eine Box öffnen, indem Sie sie mit dem Finger antippen. Sie wird entweder leer sein oder ein blaues Quadrat enthalten. Beachten Sie die zwei Regeln: Regel 1 lautet: Eine leere Box sollte nicht zweimal angetippt werden, bis das nächste blaue Quadrat gefunden worden ist. Regel 2 lautet: Quadrate, die ein blaues Quadrat enthielten, sollten nicht nochmals geöffnet werden. Versuchen Sie, eine effiziente Suchstrategie herauszufinden und die Regeln einzuhalten. Farbe und Position der Boxen wird von Durchgang zu Durchgang variiert. Mit zunehmender Schwierigkeit erhöht sich die Anzahl der Boxen (3, 4, 6 und 8).“

### 7.3 Curriciulum Vitae

|            |                               |
|------------|-------------------------------|
| Name       | Stöckli, Philippe             |
| Geboren    | 16. Mai 1973 in Basel         |
| Zivilstand | Verheiratet, 1 Tochter        |
| Adresse    | Bahnhaldestr. 12, 8052 Zürich |
| Email      | philstockli@gmail.com         |

#### AUSBILDUNG

|             |   |
|-------------|---|
| 2009 - 2014 | PSYCHIATRISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK ZÜRICH, PUK<br>Dissertation zum Thema "Verlauf der kognitiven Residualsymptomatik bei Depressiven"  |
| 2009 - 2014 | IGW, INSTITUT FÜR INTEGRATIVE GESTALTTERAPIE, Würzburg<br>Psychotherapie-Weiterbildung in klinischer Gestalttherapie  |
| 2003 - 2009 | UNIVERSITÄT ZÜRICH<br>Lizentiat in Klinischer Psychologie, Psychotherapie und Psychoanalyse<br>Nebenfächer: Psychopathologie d. Erwachsenenalters und Pädagogische Psychologie II |
| 1993 - 1997 | BERKLEE COLLEGE OF MUSIC, Boston, Massachusetts<br>Bachelor's Degree (Saxophon, Flöte, Klarinette)  |
| 1986 - 1992 | KANTONSSCHULE FREUDENBERG, Zürich<br>Matura Typus A   |

#### BERUFSTÄTIGKEIT

|              |   |
|--------------|---|
| 2013 - heute | Praxistätigkeit als delegierter Psychologe in der Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie am Milchbuck, Zürich  |
| 2010 - heute | Fachstelle für Alkoholprobleme Bezirk Bülach (80% Anstellung als klinischer Psychologe)   |
| 2010         | FSP-Assistenzstelle in der Akuttagesklinik, IPW (Integrierte Psychiatrie Winterthur)  |
| 2008 - 2009  | Praktikum in der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich  |
| 2001 – heute | Redaktor für das Jazzmagazin „Jazz'n more“  |
| 1993 – 2003  | Aufenthalt in USA: Musikstudium, Konzerte, drei eigene CD-Produktionen, Komposition, Lehrtätigkeit, Tourneen in Nord-, Mittel- und Südamerika und Europa, Karibik |
| 1992 – 2013  | Konzerttätigkeit mit verschiedenen Musik-Bands / Einzelunterricht in Saxophon, Flöte, Klarinette für Kinder, Jugendliche und Erwachsene                           |